



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
CAMPINAS

Instituto de Matemática, Estatística e  
Computação Científica

TATIANA ROCHA DE SOUZA

**A influência da Noética na proliferação de  
células do adenocarcinoma de mama sob  
quimioterapia**

Campinas

2018

Tatiana Rocha de Souza

## **A influência da Noética na proliferação de células do adenocarcinoma de mama sob quimioterapia**

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Matemática Aplicada.

Orientador: Rodney Carlos Bassanezi

Este exemplar corresponde à versão final da Tese defendida pela aluna Tatiana Rocha de Souza e orientada pelo Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi.

Campinas  
2018

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica  
Ana Regina Machado - CRB 8/5467

So89i Souza, Tatiana Rocha de, 1981-  
A influência da Noética na proliferação de células do adenocarcinoma de mama sob quimioterapia / Tatiana Rocha de Souza. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Rodney Carlos Bassanezi.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Cancer - Tratamento alternativo. 2. Lógica fuzzy. 3. Biomatemática. 4. Ciência noética. I. Bassanezi, Rodney Carlos, 1943-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** The influence of Noetics on the proliferation of breast adenocarcinoma cells under chemotherapy

**Palavras-chave em inglês:**

Cancer - Alternative treatment

Fuzzy logic

Biomathematics

Noetic science

**Área de concentração:** Matemática Aplicada

**Titulação:** Doutora em Matemática Aplicada

**Banca examinadora:**

Rodney Carlos Bassanezi [Orientador]

João Carlos das Neves Pereira

Paulo Fernando de Arruda Mancera

Marcos Eduardo Ribeiro do Valle Mesquita

Laércio Luís Vendite

**Data de defesa:** 18-05-2018

**Programa de Pós-Graduação:** Matemática Aplicada

**Tese de Doutorado defendida em 18 de maio de 2018 e aprovada  
pela banca examinadora composta pelos Profs. Drs.**

**Prof(a). Dr(a). RODNEY CARLOS BASSANEZI**

**Prof(a). Dr(a). JOÃO CARLOS DAS NEVES PEREIRA**

**Prof(a). Dr(a). PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA**

**Prof(a). Dr(a). LAÉRCIO LUÍS VENDITE**

**Prof(a). Dr(a). MARCOS EDUARDO RIBEIRO DO VALLE MESQUITA**

As respectivas assinaturas dos membros encontram-se na Ata de defesa

*Aos meus pais Ronaldo e Teresa e minhas irmãs Thais e Thisciana*

# Agradecimentos

Agradeço inicialmente à minha base, meu amores, minha família, principalmente a minha mãe Teresa que abandonou toda a vida dela na Bahia para me acompanhar em Campinas enquanto eu conciliava o doutorado e o tratamento. A meu pai Ronaldo que deu todo suporte para que este sonho se realizasse e minhas irmãs Thais e Thiscina que, mesmo distantes, sempre se fizeram presentes. Ao meu querido orientador Rodney que abraçou minha pesquisa, minhas idéias e nunca me vitimizou, não me facilitando este título por causa da doença. À banca examinadora que contribuiu bastante na finalização deste trabalho. Aos colegas de curso, em especial à Douglas e Isaac, que por muitas vezes dedicaram seus tempos para me passar a matéria que faltei. Aos colegas de orientação Alberto, Anna Lígia, Chryslaine, Diego, Douglas, Michael, Mônica e Silvia pela irmandade acima de tudo. Ao amigo Lino que não deixou eu ir embora no momento que cheguei em Campinas e me assustei com tudo. Ao amigo Leomarques que me fez fazer a inscrição do doutorado. Aos amigos que fiz em Campinas, que me apoiaram, me ajudaram e ajudaram minha mãe sempre que precisamos, em especial à Zaira que por muitas vezes acompanhou minha mãe nas minhas intervenções cirúrgicas e a Maiara que se tornou uma irmã. Agradeço à família UEPB, todos os colegas de trabalho que acreditaram no meu projeto de doutorado, me liberando e sempre me apoiando. Às minhas comadres Janine e Marta que confiam tanto em minha cura a ponto de confiarem suas filhas a mim. A confiança delas me fortaleceu e me ajudou a seguir com meus sonhos. Aos amigos que tenho pelo mundo, que sempre oraram e me enviaram energias positivas. Aos professores da Unicamp que por muitas vezes compreenderam minha ausência nas aulas. Também agradeço aos terapeutas, enfermeiros, médicos e toda equipe que cuidou de mim, levando o convívio além do tratamento, gerando boas amizades e troca de informações essenciais ao meu trabalho. Dentre esses um agradecimento especial ao meu anjo Betina, que passou de médica, terapeuta a amiga e confidente, alguém que me deu todo o suporte para acreditar em mim. Também dedico a tese à minha primeira oncologista, dra Thamara (hoje oncologista de minha irmã na Bahia), ela foi uma das primeiras pessoas a me insentivar a fazer o doutorado em matemática aplicada ao câncer. Por fim ao meu amigo/irmão Paulo Vitor, que veio comigo para Campinas (eu para o doutorado e ele para residência, ambos na Unicamp) trazendo junto as memórias da Bahia, da infância, da família e que esteve presente sempre que precisei. Não esquecendo de agradecer à UEPB pela liberação e apoio à minha capacitação e à Unicamp pela acolhida e todo suporte fornecido para a execução desta tese.

*“Pacientes excepcionais se recusam a ser vítimas.  
Eles estudam e se tornam especialistas em seus próprios  
tratamentos. Eles questionam o médico porque querem entender  
seu tratamento e participar dele. Eles exigem dignidade,  
querem ter sua individualidade respeitada e desejam ter controle,  
independentemente do comportamento da doença.  
(Bernie S. Siegel)*

# Resumo

O câncer ainda é uma doença com muitas incógnitas. Neste trabalho desenvolvemos um estudo sobre a proliferação da célula tumoral sob tratamento quimioterápico e a influência da oncologia integrativa nestes resultados. Inicialmente analisamos matematicamente o comportamento tumoral, utilizando o modelo de Gompertz, com e sem tratamento quimioterápico. Observamos a variação do sistema imune e das células combatentes de células tumorais diretamente associadas ao tratamento integrativo através do limiar noético. Analisamos o comportamento celular tumoral, associado ao sistema imune, principalmente após a finalização do tratamento. As incertezas sob os parâmetros utilizados nos levou a utilizar a teoria fuzzy e com isso também definir o limiar noético fuzzy. Inserimos a possibilidade de células resistentes ao tratamento quimioterápico e estudamos o controle ótimo com este tratamento. Consideramos também os valores das condições iniciais, do limiar noético e das células resistentes por números fuzzy.

**Palavras-chave:** Proliferação tumoral. Noética. Oncologia integrativa. Quimioterapia. Teoria Fuzzy.



# Abstract

Cancer is still a disease with many unknowns. In this work we developed a study on the proliferation of the tumor cell under chemotherapeutic treatment and the influence of the integrative oncology in these results. Initially we analyzed mathematically the tumor behavior, using the Gompertz model, with and without chemotherapeutic treatment. We observed the variation of the immune system and the tumor cell fighter cells directly associated with the integrative treatment through the noetic threshold. We analyzed tumor cell behavior, associated with the immune system, especially after treatment completion. The uncertainties under the parameters used led us to use the fuzzy theory and with that also define the fuzzy noetic threshold. We inserted the possibility of cells resistant to the chemotherapeutic treatment and studied the optimal control with this treatment. We also considered the values of the initial conditions, the node threshold and the resistant cells by fuzzy numbers. **Keywords:** Tumor proliferation. Noetic. Integrative Oncology. Chemotherapy. Fuzzy Theory.

# Lista de ilustrações

Figura 1 – Formação do tumor Fonte: <a href="https://www.comsalecomacucar.com">https://www.comsalecomacucar.com</a> . . . . .	20
Figura 2 – Imagem de um tumor maligno de mama Fonte: <a href="http://www.oncosul.com.br">http://www.oncosul.com.br</a> . . . . .	21
Figura 3 – Dimensões de um tumor sólido de acordo com sua divisão celular. Este modelo pressupõe que todas as células tumorais se dividem. Fonte:Schabel (1975, pg 15 a 24) . . . . .	21
Figura 4 – Dinâmica tumoral, com os mesmos valores de parâmetro, com intuito de comparação entre os modelos de Verhulst e Gompertz . . . . .	24
Figura 5 – Variação da massa tumoral, determinada pelo modelo B.L.R, com dados de experimento . . . . .	25
Figura 6 – Critérios para a aplicação da quimioterapia, fornecidos pelo INCA . . . . .	26
Figura 7 – Fonte: Shinzato, Julia Yoriko. <a href="http://unicamp.sibi.usp.br">http://unicamp.sibi.usp.br</a> . . . . .	27
Figura 8 – Terapias complementares Fonte: <a href="http://oncofitness.blogspot.com.br/">http://oncofitness.blogspot.com.br/</a> . . . . .	29
Figura 9 – Região hachurada indica período onde ocorre maior índice de diagnóstico, quando o tumor tem entre $10^{10}$ e $10^{11}$ células tumorais . . . . .	35
Figura 10 – Simulação da dinâmica tumoral após 4 aplicações de quimioterapia. O paciente finalizou este ciclo com $3,1294 \times 10^9$ células tumorais. . . . .	36
Figura 11 – Proliferação celular tumoral após o acréscimo de mais 10 aplicações de quimioterapia. O paciente finalizou este ciclo com $0,0218 \times 10^9$ células tumorais. . . . .	37
Figura 12 – Células NK na batalha com um tumor. Fonte: <a href="http://celsovicenzi.com.br">http://celsovicenzi.com.br</a> . . . . .	38
Figura 13 – Dinâmica tumoral quando o início da aplicação quimioterápica se dá com $C_0(0) = 10^{10}$ células. . . . .	39
Figura 14 – Esquema de solução da equação 2.29. . . . .	41
Figura 15 – Número fuzzy triangular (a b c). . . . .	44
Figura 16 – Exemplo comportamental quando $x_1 > \eta$ . . . . .	49
Figura 17 – Exemplo comportamental quando $x_1 < \eta$ . . . . .	50
Figura 18 – Exemplo comportamental quando $\eta \in \text{supp}\hat{C}_0$ . . . . .	50
Figura 19 – Exemplo comportamental quando $C_0 > y_2$ . . . . .	51
Figura 20 – Exemplo comportamental quando $C_0 < y_1$ . . . . .	51
Figura 21 – Exemplo comportamental quando $C_0 \in \text{supp}\hat{\eta}$ . . . . .	52
Figura 22 – Número fuzzy $\hat{\eta}$ , considerando os valores de referência para NK e T CD8+. . . . .	53
Figura 23 – Número fuzzy $\hat{\eta}$ , caso 1, versus se considerado os valores de referência para NK e T CD8+. . . . .	54
Figura 24 – Dinâmica tumoral, para quando $\eta$ assume $10^6$ , $2 \times 10^6$ e $3 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	54

Figura 25 – Projeções da dinâmica tumoral, para quando $\eta$ assume $10^6$ , $2 \times 10^6$ e $3 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	55
Figura 26 – Projeções das soluções quando $\hat{\eta} = (10^6 \quad 2 \times 10^6 \quad 3 \times 10^6)$ . . . . .	55
Figura 27 – Número fuzzy $\hat{\eta}$ , caso 2, quando se considera os valores de referência para NK e T CD8+. . . . .	56
Figura 28 – Dinâmica tumoral, para quando $\eta$ assume $2,5 \times 10^6$ , $4,5 \times 10^6$ e $6,5 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	56
Figura 29 – Projeções da dinâmica tumoral, para quando $\eta$ assume $2,5 \times 10^6$ , $4,5 \times 10^6$ e $6,5 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	57
Figura 30 – Projeções das soluções, quando $\hat{\eta} = (2,5 \times 10^6 \quad 4,5 \times 10^6 \quad 6,5 \times 10^6)$ . . . . .	57
Figura 31 – Número fuzzy $\hat{\eta}$ , caso 3, quando se considera os valores de referência para NK e T CD8+. . . . .	58
Figura 32 – Dinâmica tumoral, para quando $\eta$ assume $15 \times 10^6$ , $20 \times 10^6$ , $21,8 \times 10^6$ e $25 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	58
Figura 33 – Projeções da dinâmica tumoral para quando $\eta$ assume $15 \times 10^6$ , $20 \times 10^6$ , $21,8 \times 10^6$ e $25 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	59
Figura 34 – Projeções das soluções para $\hat{\eta} = (15 \times 10^6 \quad 20 \times 10^6 \quad 25 \times 10^6)$ . . . . .	59
Figura 35 – Proliferação celular tumoral após 4 aplicações de quimioterapia. No final do tratamento haviam $4,3606 \times 10^9$ células tumorais. . . . .	60
Figura 36 – Proliferação celular tumoral após o acréscimo de mais 10 aplicações de quimioterapia. O paciente finalizou este ciclo com $0,0021 \times 10^9$ células tumorais. . . . .	61
Figura 37 – Dinâmica tumoral após finalização do tratamento. Observa-se que, as células NK e T CD8+ não foram suficientes para combater a tumorais e estas voltaram a crescer. . . . .	62
Figura 38 – Dinâmica tumoral após finalização do tratamento, onde as células NK e T CD8+ foram suficientes para combater a tumorais e estas continuaram decrescendo, tendendo à zero, levando à cura. . . . .	63
Figura 39 – Com o mesmo número de células NK e T CD8+ atuantes, compara-se o comportamento tumoral e a velocidade com que ele decresce, no paciente 1 e 2. . . . .	64
Figura 40 – Com o mesmo número de células NK e T CD8+ atuantes, compara-se o comportamento tumoral e a velocidade com que ele cresce, tendendo a zero, no paciente 1 e 2. . . . .	64
Figura 41 – Número fuzzy $\hat{\eta}$ , considerando os valores de referência para NK e T CD8+. . . . .	65
Figura 42 – Proliferação celular tumoral quando $\eta$ assume $10^6$ , $2 \times 10^6$ e $3 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	66
Figura 43 – Projeções das soluções quando $\eta$ for $10^6$ , $2 \times 10^6$ e $3 \times 10^6$ . . . . .	66

Figura 44 – Projeções das soluções, para $\hat{\eta} = (10^6 \quad 2 \times 10^6 \quad 3 \times 10^6)$ . . . . .	67
Figura 45 – Proliferação celular tumoral para quando $\eta$ assume $2,5 \times 10^6$ , $4,5 \times 10^6$ e $6,5 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	67
Figura 46 – Projeções das soluções quando $\eta$ assume $2,5 \times 10^6$ , $4,5 \times 10^6$ e $6,5 \times 10^6$ . . . . .	68
Figura 47 – Projeções das soluções quando $\hat{\eta} = (2,5 \cdot 10^6 \quad 4,5 \cdot 10^6 \quad 6,5 \cdot 10^6)$ . . . . .	68
Figura 48 – Proliferação celular para quando $\eta$ assume $15 \times 10^6$ , $20 \times 10^6$ , $21,8 \times 10^6$ e $25 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada $\eta$ considerado. . . . .	69
Figura 49 – Projeções das soluções para $n$ igual a $15 \times 10^6$ , $20 \times 10^6$ , $21,8 \times 10^6$ e $25 \times 10^6$ . . . . .	69
Figura 50 – Projeções das soluções quando $\hat{n} = (15 \times 10^6 \quad 20 \times 10^6 \quad 25 \times 10^6)$ . . . . .	70
Figura 51 – Proliferação celular tumoral, sem tratamento, via Modelo de B.L.R. $\times$ Modelo de Gompertz . . . . .	71
Figura 52 – Modelo B.L.R. $\times$ Gompertz . . . . .	72
Figura 53 – Dinâmica celular do tumor, sem tratamento. Células tumorais e resistentes. . . . .	78
Figura 54 – Proliferação das células resistentes sem tratamento. . . . .	79
Figura 55 – Dinâmica das células tumorais. . . . .	80
Figura 56 – Distribuição de células sensíveis e resistentes. . . . .	83
Figura 57 – Proliferação celular tumoral em tratamento, sem e com presença de células resistentes à droga. Eliminação de 24% da massa tumoral total contra 24% da massa sensível, para os respectivos casos, a cada aplicação quimioterápica. . . . .	86
Figura 58 – Representatividade do controle ótimo, para um ciclo quimioterápico, no caso em que o paciente inicia o tratamento com $C_0 = 9 \times 10^{11}$ células tumorais, sob taxa de crescimento de $\gamma = 0,3$ , peso do tamanho tumoral no tratamento de $a = 3$ , taxa de mortalidade destas células cancerígenas sob efeito da droga $\delta = 0,4$ e tempo de cada ciclo igual a $t = 20$ dias. . . . .	95
Figura 59 – Análise comparativa, sobre o ponto de vista ótimo, para diferentes tamanhos iniciais de tumores. Observa-se que a ação da droga é inicial- mente maior, quando o tamanho inicial do tumor também for maior, entretanto a estabilidade e diminuição contínua desta ação ocorre de maneira equiparada em ambos os casos. . . . .	96
Figura 60 – Análise comparativa quando o tamanho final do tumor é menos relevante que a ação da droga. A minimização da densidade do tumor fica em segundo plano diante da minimização dos efeitos do medicamento e com isso, os efeitos retratados pelo fármaco é bem mais brando. No entanto, o objetivo maior, que é diminuir o tamanho do tumor, é afetado negativamente. . . . .	96
Figura 61 – Dinâmica quimioterápica Log-Kill $\times$ Emax . . . . .	99

Figura 62 – Consideramos neste caso um tumor que inicialmente se encontrava com $2 \times 10^{11}$ células tumorais ao iniciar o tratamento, cuja taxa de crescimento é de $\gamma = 0.01$ , com frequência de mutação de células sensíveis para resistentes de $\alpha = 0,0001$ , taxa de mortalidade, pelo efeito quimioterápico, das células sensíveis de $\delta = 0,24\%$ e peso do tamanho tumoral no funcional de $a = 3$ . Foi simulado 4 ciclos quimioterápicos de 20 dias cada. . . . .	102
Figura 63 – Estes gráficos apresentam a proliferação celular e o controle quando consideramos o tumor, ao iniciar o tratamento, com $5 \times 10^{10}$ células tumorais, cuja taxa de crescimento é de $\gamma = 0,001$ , com frequência de mutação de células sensíveis para resistentes de $\alpha = 0,0001$ , taxa de mortalidade, pelo efeito quimioterápico, das células sensíveis de $\delta = 0,45\%$ e peso do tamanho tumoral, ao final de cada ciclo, no funcional de $a = 10$ . Foram simulados 10 ciclos quimioterápicos de 20 dias cada. . . . .	103
Figura 64 – Sabendo que, num tumor sólido, a visualização através de imagens só ocorre a partir de $10^9$ células tumorais, fizemos uma aproximação da Figura 63 para que possamos verificar que, após o décimo ciclo o tumor alcançou uma quantidade tumoral inferior a este valor. . . . .	104
Figura 65 – Consideramos a quantidade inicial de células tumorais iguais para as cinco condições iniciais de células resistentes. Nota-se que o número de resistentes influencia no decrescimento do tumor, uma vez que, quanto maior o número de resistentes, menor será o número de células tumorais que morrerão devido à quimioterapia. . . . .	105
Figura 66 – Caso em que o tumor apresenta número inicial celular de $C(0) = 0,2 \times 10^{12}$ , número inicial de resistentes $0,01 \times 10^{12}$ , taxa de crescimento $\gamma = 0,01$ , com frequência de mutação de células sensíveis para resistentes de $\alpha = 0,0001$ , taxa de mortalidade, pelo efeito quimioterápico, $\delta = 0,24\%$ e peso do tamanho tumoral no funcional de $a = 3$ . . . . .	106
Figura 67 – Para uma mesma quantidade inicial de células resistentes $R(0) = 0$ , consideramos cinco condições iniciais para a massa tumoral: $C_1(0) = 0,15$ , $C_2(0) = 0,18$ , $C_3(0) = 0,2$ , $C_4(0) = 0,23$ e $C_5(0) = 0,25$ . Note que, à medida que vai surgindo células resistentes na massa, ocorre, entre os dias 20 e 25 uma inversão de comportamento do decrescimento tumoral quando analisado sua proporcionalidade com o tamanho da massa inicial. . . . .	107
Figura 68 – "Zoom" para visualização da inversão decrescimento tumoral $\times$ proporcionalidade de células resistentes. . . . .	108

Figura 69 – Projeções das soluções de $C$ , quando $\hat{C}_0 = (0, 15 \times 10^{12} 0, 20 \times 10^{12} 0, 25 \times 10^{12})$ e $\hat{R}_0 = (0, 001 \times 10^{12} 0, 0015 \times 10^{12} 0, 002 \times 10^{12})$ . . . . .	109
Figura 70 – Ampliação das projeções de $C$ com o intuito de verificar a estabilidade tumoral diante de uma resistência quimioterápica. . . . .	110
Figura 71 – Projeções das soluções de $C$ , quando $\hat{C}_0 = (0, 15 \times 10^{12} 0, 20 \times 10^{12} 0, 25 \times 10^{12})$ e $\hat{R}_0 = (0, 0005 \times 10^{12} 0, 0008 \times 10^{12} 0, 0011 \times 10^{12})$ . . . . .	110
Figura 72 – Ampliação das projeções de $C$ com o intuito de verificar a estabilidade tumoral diante de uma resistência quimioterápica. . . . .	111

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Possibilidades quimioterápicas . . . . .	81
Tabela 2 – Quantidade de células a cada aplicação para o Caso 1. . . . .	82
Tabela 3 – Quantidade de células a cada aplicação para o Caso 2. . . . .	83
Tabela 4 – Quantidade celular a cada aplicação para o Caso 3 . . . . .	85
Tabela 5 – Quantidade de células a cada aplicação para os Casos 1 e 3. . . . .	86
Tabela 6 – Condições necessárias de otimalidade de acordo com o problema . . . .	93
Tabela 7 – Quantidade de células $\times 10^{12}$ por ciclo, obtido pelo modelo visualizado na Figura 62 . . . . .	102
Tabela 8 – Quantidade de células $\times 10^{12}$ por ciclo, obtido pelo modelo visualizado na Figura 63 . . . . .	103
Tabela 9 – Quantidade celular $\times 10^{12}$ . . . . .	106

# Sumário

<b>1</b>	<b>CONCEITOS DE MODELAGEM MATEMÁTICA PARA O CÂNCER</b>	<b>18</b>
<b>1.1</b>	<b>Introdução</b>	<b>18</b>
<b>1.2</b>	<b>Propriedades do Câncer</b>	<b>18</b>
<b>1.3</b>	<b>Modelos Matemáticos de crescimento de Câncer</b>	<b>21</b>
1.3.1	Modelo de Malthus	21
1.3.2	Modelo de Verhulst	22
1.3.3	Modelo Logístico Generalizado	22
1.3.4	Modelo de Gompertz	23
1.3.5	Modelo B.L.R	24
<b>1.4</b>	<b>Tratamento quimioterápico</b>	<b>25</b>
<b>1.5</b>	<b>Oncologia integrativa</b>	<b>27</b>
1.5.1	Ciência Noética	28
1.5.2	SIO ( <i>Society for Integrative Oncology</i> )	29
1.5.3	Dieta Anticancer	29
1.5.4	Sistema Imunológico	30
<b>2</b>	<b>PROLIFERAÇÃO CELULAR EM ADENOCARCINOMA DE MAMA</b>	<b>32</b>
<b>2.1</b>	<b>Introdução</b>	<b>32</b>
<b>2.2</b>	<b>Proliferação celular tumoral do Câncer via modelo de Gompertz</b>	<b>33</b>
2.2.1	Crescimento tumoral sem tratamento	33
2.2.2	Proliferação de células tumorais sob tratamento quimioterápico	35
2.2.3	Quimioterapia neoadjuvante	36
2.2.4	Resultados de uma intervenção apenas quimioterápica	38
2.2.5	Limiar Noético	40
2.2.6	Sistema Dinâmico Fuzzy	43
2.2.6.1	Conceitos básicos de teoria fuzzy	44
2.2.6.2	Extensão de fluxo determinístico	45
2.2.7	Proliferação celular tumoral pós-tratamento - valor incerto das células tumorais iniciais, $\hat{C}_0 = C_f(0) \in \mathfrak{S}(R)$	49
2.2.8	Comportamento celular tumoral pós tratamento com valor incerto do limiar noético $\eta$	50
2.2.9	Proliferação celular tumoral pós-tratamento - valor de incerteza das células tumorais finais $\hat{C}_0 = C_f(0) \in \mathfrak{S}(R)$ e do limiar noético $\hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R)$	52
2.2.10	Limiar Noético Fuzzy - Caso do paciente sob terapia neoadjuvante	52
2.2.10.1	Caso 1	53



2.2.10.2	Caso 2 . . . . .	55
2.2.10.3	Caso 3 . . . . .	57
2.2.11	Paciente com terapia adjuvante . . . . .	59
2.2.12	Limiar noético fuzzy - Caso paciente em tratamento adjuvante . . . . .	65
2.2.12.1	Caso 1 . . . . .	65
2.2.12.2	Caso 2 . . . . .	67
2.2.12.3	Caso 3 . . . . .	68
<b>2.3</b>	<b>Proliferação celular tumoral via <math>B.L.R \times Gompertz</math></b> . . . . .	<b>70</b>
<b>2.4</b>	<b>Conclusão</b> . . . . .	<b>72</b>
<b>3</b>	<b>RESISTÊNCIA TUMORAL</b> . . . . .	<b>74</b>
<b>3.1</b>	<b>Introdução</b> . . . . .	<b>74</b>
<b>3.2</b>	<b>Resistência intrínseca</b> . . . . .	<b>75</b>
3.2.0.1	Exemplo . . . . .	78
3.2.0.2	Exemplo . . . . .	79
<b>3.3</b>	<b>Combinações quimioterápicas</b> . . . . .	<b>80</b>
<b>3.4</b>	<b>Dinâmica tumoral, em tratamento discreto, com resistência celular</b> . . . . .	<b>81</b>
3.4.0.1	<b>Caso (1)</b> . . . . .	81
3.4.0.2	<b>Caso (2)</b> . . . . .	81
3.4.0.3	<b>Caso (3)</b> . . . . .	84
3.4.0.4	Comparação dos <b>Caso (1)</b> e <b>Caso (3)</b> . . . . .	85
<b>3.5</b>	<b>Abordagem e conclusões sobre a dinâmica tumoral com a presença de células resistentes</b> . . . . .	<b>87</b>
<b>4</b>	<b>CONTROLE ÓTIMO NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO</b> . . . . .	<b>88</b>
<b>4.1</b>	<b>Introdução</b> . . . . .	<b>88</b>
<b>4.2</b>	<b>Preliminares - Teoria de controle ótimo</b> . . . . .	<b>89</b>
<b>4.3</b>	<b>Condições necessárias de otimalidade</b> . . . . .	<b>91</b>
<b>4.4</b>	<b>Modelo 1</b> . . . . .	<b>94</b>
<b>4.5</b>	<b>Modelo 2</b> . . . . .	<b>97</b>
<b>4.6</b>	<b>Controle ótimo com células resistentes</b> . . . . .	<b>100</b>
4.6.1	Modelo 3 . . . . .	100
<b>4.7</b>	<b>Simulações do modelo</b> . . . . .	<b>104</b>
<b>4.8</b>	<b>Controle ótimo com número inicial de células tumorais total e resistentes fuzzy</b> . . . . .	<b>108</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> . . . . .	<b>112</b>

# 1 Conceitos de Modelagem Matemática para o Câncer

## 1.1 Introdução

Para estudar a proliferação tumoral, as variações atreladas aos possíveis tratamentos e o comportamento corporal diante destas possibilidades, inicialmente é preciso ter conhecimento básico sobre tumores malignos e suas características.

Na seção 1.2, além de uma introdução sobre dados e estatísticas referentes ao adenocarcinoma de mama, o que dá aporte ao estudo realizado, descrevemos características e classificações de uma neoplasia maligna sólida, o que será importante para a construção do modelo matemático proposto.

Na seção 1.3, apresentamos alguns modelos, que podem ser utilizados para definir o comportamento tumoral e que foram devidamente validados, com essas funções, de acordo com suas peculiaridades e alguns estudos já realizados por diferentes pesquisadores.

Em seguida, na seção 1.4, fazemos uma análise sobre a quimioterapia, sua classificação, atuação e variação de paciente a paciente.

Por fim, na seção 1.5, introduzimos o conceito de tratamento integrativo, que como o próprio nome diz, vem com o intuito de integrar ao tratamento convencional no combate ao câncer e neste trabalho, em específico ao câncer de mama. Falamos um pouco sobre a Ciência Noética que tem como principal finalidade formalizar através da ciência a interferência do corpo e da mente em diferentes intercorrências que possam existir, entre elas um tumor maligno. Apresentamos a SIO, uma das principais sociedades mundiais que atuam no estudo integrado oncológico, assim como abordamos também uma possível ajuda com uma alimentação regrada e direcionada, tudo em prol de um sistema imunológico fortalecido e ativo, capaz de atuar no combate à todas as possíveis variações no corpo, como um câncer.

## 1.2 Propriedades do Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 200 doenças que têm em comum a mutação celular, resultando um crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis. Além disso, podem espalhar-se para outras regiões do corpo, caracterizando a metástase.

A maioria das mutações no DNA que acabam levando ao câncer não são resultados de uma vida pouco saudável ou de genes defeituosos legados por pais e avós, mas de pura falta de sorte. (Folha de São Paulo, 24/03/2017)

O câncer ainda é uma doença com muitas incógnitas e com o número de casos, por ano, ainda quantitativamente crescente. Em recente estudo publicado na revista Science, pesquisadores usaram métodos estatísticos e análises do genoma para estimar a influência de três variáveis no surgimento do câncer (fator habitual - fumar, ingestão de álcool, obesidade, entre outros; fator genético - herança por mutações que afetaram o genoma de ancestrais; fator de sorte - toda vez que uma célula se divide, existe a chance de sua células-filhas serem cópias da célula mãe com erros). Ao investigar uma base de dados considerada de alta qualidade - da Câncer Research UK - os pesquisadores concluíram que aproximadamente 66% das mutações são ligadas ao fator de sorte (LOPES, 23/03/2017).

Os tumores podem ser benignos ou malignos. Os tumores malignos determinam o câncer. Existem dois tipos de tumores malignos: os sólidos e os não sólidos. Os sólidos podem ser do tipo:

**Carcinomas:** que tem origem da mutação de células do tecido epitelial de algum órgão. É um dos tipos mais comuns, podendo surgir em todos os órgãos. Um exemplo é o câncer de mama

**Sarcomas:** se desenvolvem a partir de tecidos ósseos e musculares.

Os tumores não sólidos são do tipo:

**Leucemias:** são neoplasia malignas que, em geral, tem origem na medula óssea, onde as células cancerosas se multiplicam e substituem as normais.

**Linfomas:** se desenvolvem nos gânglios linfáticos, que compõem o sistema linfático, distribuído em todo o corpo.

Os tumores são classificados como benignos ou malignos. A diferença entre eles é que os tumores benignos são auto limitantes e não disseminantes e os tumores malignos possuem crescimento ilimitado e são metastáticos, ou seja, conseguem se disseminar para os tecidos de órgãos vizinhos ou mesmo distantes produzindo implantes tumorais (ROBINSON e OSÓRIO 2001) em (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001).

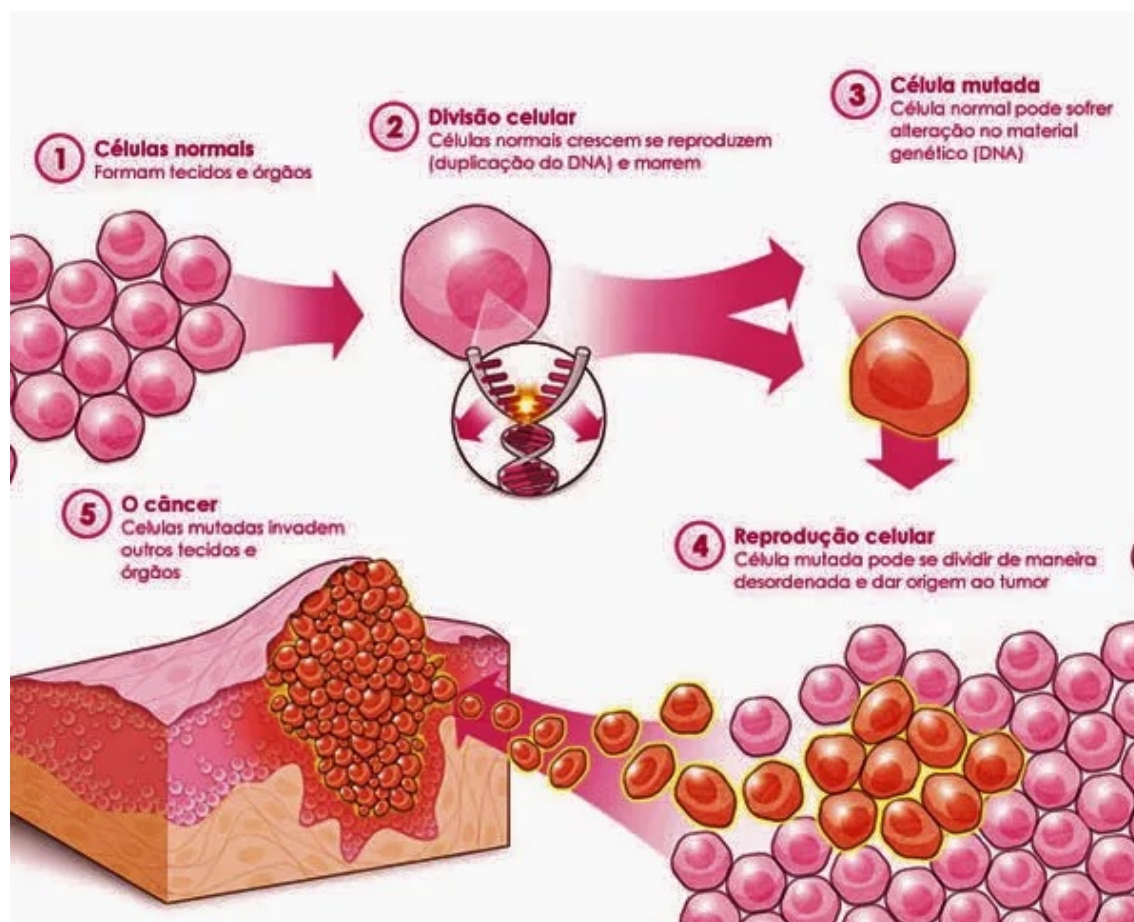


Figura 1 – Formação do tumor Fonte: <https://www.comsalecomacucar.com>

O sistema de estadiamento mais utilizado das neoplasias é o TNM (Tumor (tumor) + Lymph Node (linfonodos) + Metastasis (metástase)) proposto pelo cirurgião francês Pierre Denoix do Institut Gustave-Roussy, entre 1943 e 1952.

T: indica o tamanho do tumor primário e se disseminou para outras áreas.

N: mostra se existe disseminação da doença para linfonodos regionais ou se há evidência de metástase em trânsito.

M: indica a existência de metástase hematogênica.

Os estágios são classificados como:

Estágio 0: quando a doença está limitada ao local onde começou.

Estágio 1: quando a doença envolveu região local e possui no máximo 2 cm de tamanho.

Estágio 2: quando a doença invadiu a região local, mas possui entre 2 e 5 cm de tamanho e linhas pouco afetadas na axila.

Estágio 3: quando a doença invadiu a região local, possui dimensões maiores que 5 cm ou linhas muito comprometidas na axila.

Estágio 4: quando a doença invadiu outra parte do corpo.

O Câncer é considerado uma doença silenciosa. A partir dos dados obtidos

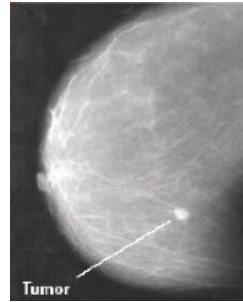


Figura 2 – Imagem de um tumor maligno de mama Fonte: <http://www.oncosul.com.br>

por Schabel (1975), um tumor sólido é clinicamente detectável quando ele já possui aproximadamente  $10^9$  células ou 1g e considerado letal, com aproximadamente  $10^{12}$  células ou 1kg. Ainda sobre o crescimento, Macchetti, Marana e Cavallini (2007) estimaram que o tempo médio para um tumor alcançar 1g é de aproximadamente 72 meses, ou seja, 6 anos.

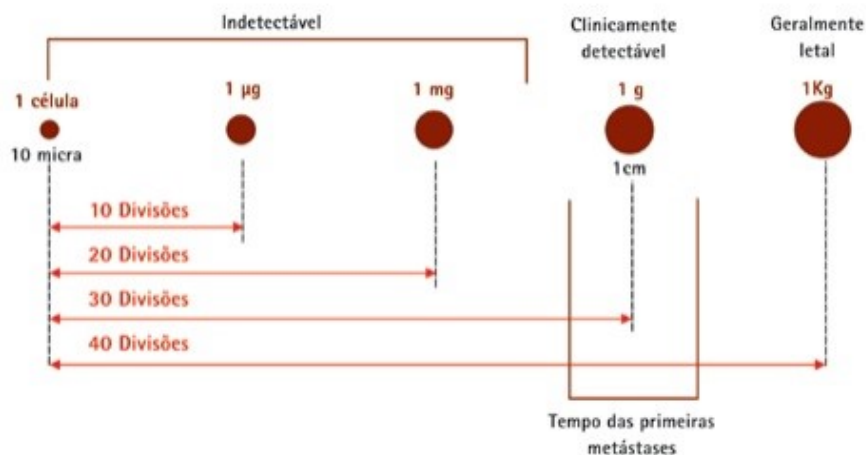


Figura 3 – Dimensões de um tumor sólido de acordo com sua divisão celular. Este modelo pressupõe que todas as células tumorais se dividem. Fonte: Schabel (1975, pg 15 a 24)

### 1.3 Modelos Matemáticos de crescimento de Câncer

Existem alguns modelos matemáticos, via equações diferenciais ordinárias, que descrevem o crescimento tumoral, em suas diversas situações. Nos modelos a seguir, o número de células é a variável dependente e o tempo a variável independente.

#### 1.3.1 Modelo de Malthus

É um modelo simplista que pressupõe que as células tumorais crescem sempre com a mesma proporção. Consequentemente é aplicável a um tumor em estágio inicial,

constituído de uma única população celular. Este modelo é dado pela equação

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \quad (1.1)$$

em que  $C_t(t)$  é o número de células tumorais no tempo  $t$  e  $\gamma > 0$  é a taxa de crescimento intrínseca. Assim, dada a condição inicial  $C_t(0) = C_0$ , tem-se:

$$C_t(t) = C_0 e^{\gamma t} \quad (1.2)$$

Usado por (KERBEL, 2008), para tumores avasculares.

### 1.3.2 Modelo de Verhulst

O modelo de Verhulst ou logístico considera também a competição das células tumorais entre si. A equação é dada por

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \left(1 - \frac{C_t}{K}\right) \quad (1.3)$$

em que  $C_t(t)$  é o número de células tumorais no tempo  $t$ ,  $\gamma > 0$  é a taxa de crescimento intrínseca,  $K$  é capacidade de suporte da população tumoral e  $\left(1 - \frac{C_t}{K}\right)$  representa a competição intra-específica. Considerando  $C_t(0) = C_0$ , a solução é:

$$C_t(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{C_0} - 1\right) e^{-\gamma t}} \quad (1.4)$$

com  $\lim_{t \rightarrow \infty} C_t(t) = K$ .

No entanto, sua simetria quanto ao ponto de inflexão  $\left(C_t = \frac{K}{2}\right)$  dá ao modelo pouca flexibilidade no ajuste de dados experimentais, visto em (BYRNE, 2003).

Em (VAIDYA; ALEXANDRO, 1982), na comparação entre o câncer em humanos e ratos, notaram que este modelo se ajustava melhor aos dados humanos.

### 1.3.3 Modelo Logístico Generalizado

Este modelo tenta suprir a deficiência do modelo logístico clássico, considerando a posição do ponto de inflexão em função de um parâmetro  $\theta$ . Sua equação é dada por:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{\gamma}{\theta} C_t \left(1 - \frac{C_t}{K}\right)^\theta \quad (1.5)$$

em que  $\theta$  define a rapidez com que a saturação é atingida. A solução, considerando  $C_t(0) = C_0$ , é dada por:

$$C_t(t) = K \left( \frac{1}{1 + \left( \left( \frac{K}{C_0} \right)^\theta - 1 \right) e^{-\gamma t}} \right)^{\frac{1}{\theta}} \quad (1.6)$$

Foi usado por (SPRATT; MEYER; SPRATT, 1996) para modelar o câncer de mama.

### 1.3.4 Modelo de Gompertz

Na literatura, o modelo de Gompertz é um dos modelos mais usados para descrever crescimento tumoral, usado por (BAJZER; MARUŠIĆ; VUK-PAVLOVIĆ, 1996). Por exemplo, (SIMPSON-HERREN; LLOYD, 1970) usam a equação de Gompertz para modelar nove tipos de tumores oriundos de experimentos em laboratório, (AROESTY et al., 1973) usam para estudo de Meloma Múltiplo e (MICHELSON; GLICKSMAN; LEITH, 1987) mostram que este modelo dá o melhor ajuste para crescimento tumoral *in vivo*, em quatro dos cinco tipos tumorais estudados. Apesar de ainda ser bastante discutível o melhor modelo, dependendo do tipo do tumor, a flexibilidade do seu ponto de inflexão torna o modelo de Gompertz conveniente para os diferentes comportamentos tumorais. A equação de Gompertz é dada por:

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) \quad (1.7)$$

em que  $C_t(t)$  é o número de células tumorais no tempo  $t$ ,  $\gamma > 0$  é a taxa de crescimento intrínseca e  $K$  é a capacidade de suporte da população tumoral. Sendo  $C_t(0) = C_0$ , a solução de 1.7 é:

$$C_t(t) = K e^{e^{-\gamma t} \ln \left( \frac{C_0}{K} \right)} \quad (1.8)$$

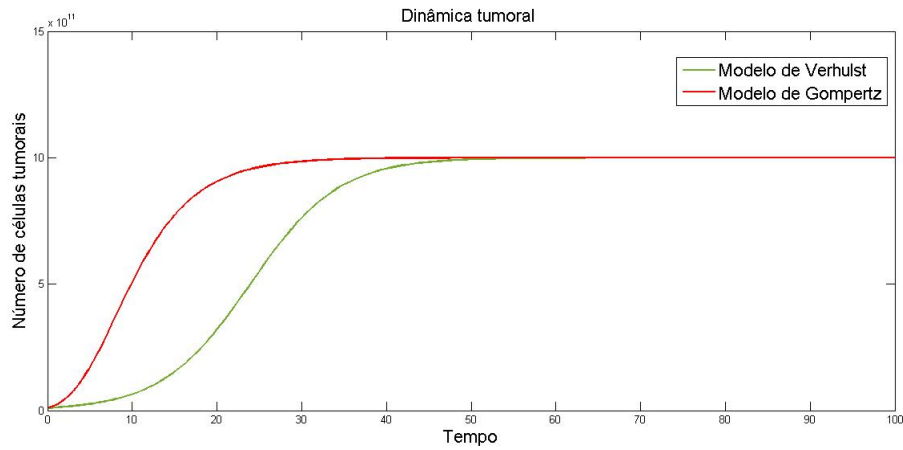


Figura 4 – Dinâmica tumoral, com os mesmos valores de parâmetro, com intuito de comparação entre os modelos de Verhulst e Gompertz

### 1.3.5 Modelo B.L.R

Modelo formulado por Bassanezi, Leite & Rettori, em (BASSANEZI; LEITE; RETTORI, 1994), para descrever o comportamento do câncer de mama em ratos.

A proposta do modelo é descrever a dinâmica tumoral baseado no fato de que a população de células não viáveis (tecido morto) presente no tumor é um dos fatores de redução do seu crescimento. A equação é dada por:

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t (1 - y) \quad (1.9)$$

em que  $C_t(t)$  é a massa tumoral no tempo  $t$ ,  $\gamma > 0$  é a taxa de crescimento intrínseca e  $y$  a taxa de redução devido à quantidade de tecido morto presente no tumor, dada por:

$$\frac{dy}{dt} = -ay \ln(y) \quad (1.10)$$

em que  $a$  é constante de proporcionalidade. Considerando  $C_t(0) = C_0$ , obtém-se:

$$C_t(t) = C_0 e^{\gamma t - \gamma \int_0^t e^{-e^{-a\tau + C}} d\tau} \quad (1.11)$$

Dados os valores de experimentos, via apalpação em ratos com tumores de mama, realizados no CAISM-Unicamp, obteve-se  $a = 0,231$ ,  $c = 1,075$  e  $\gamma = 1,073$ . Assim, comparando a dinâmica tumoral via modelo B.L.R, com os valores obtidos pelo experimento, obtém-se a Figura 5.



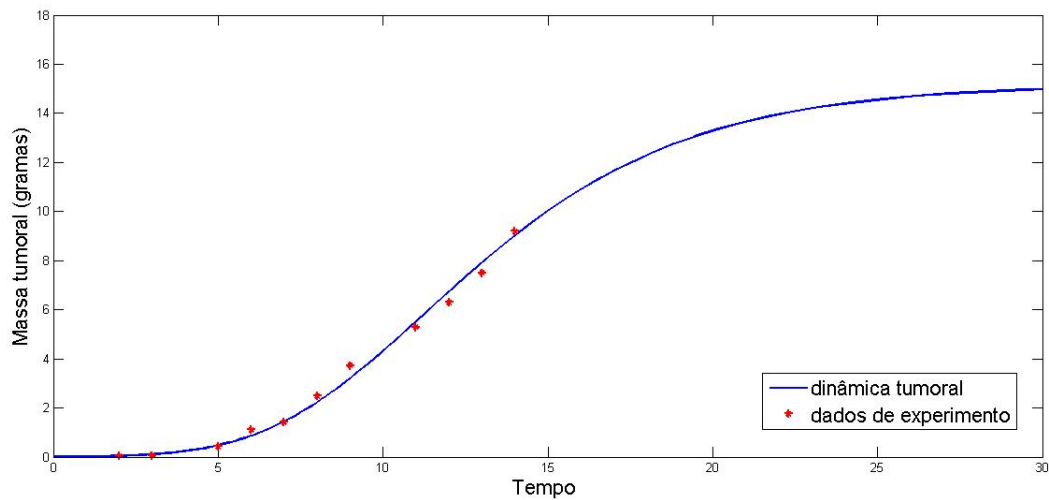


Figura 5 – Variação da massa tumoral, determinada pelo modelo B.L.R., com dados de experimento

## 1.4 Tratamento quimioterápico

Os tratamentos para o câncer, em específico, o do adenocarcinoma de mama, podem ser clínicos e cirúrgicos. O cirúrgico ocorre quando é retirado o tumor sólido visível e pode ser classificado com: conservador, quando consegue-se preservar a mama; quadrantectomia, quando retira-se o quadrante da mama afetada; radical, quando é retirada toda a mama, conhecido também como mastectomia. A cirurgia, como única forma de tratamento, é considerada ineficaz pelos cirurgiões, uma vez que é possível permanecer células tumorais ainda não visíveis ou mesmo metástase (formação de um novo tumor a partir do primário, mas sem continuidade física) em outras regiões sem apresentar inicial evidência.

O tratamento clínico clássico é o que envolve a quimioterapia e a hormonoterapia. Além disso, existe a radioterapia. A radioterapia geralmente é administrada posteriormente à cirurgia, nas regiões afetadas. A duração geralmente varia de três a seis semanas, com o paciente recebendo uma dose por dia, cinco dias por semana. A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos e são diversificados, sendo aplicados diante da característica da neoplasia e por muitas vezes feito o uso de combinações dessas drogas no ato da aplicação.

Neste trabalho foi considerado apenas a quimioterapia como tratamento clínico. A mesma pode ser classificada como:

**Curativa:** quando é usado com o objetivo de controle completo do tumor. É o caso dos tratamentos para leucemia aguda e carcinoma de testículo.

**Adjuvante:** quando é feita posterior à cirurgia, com o objetivo de eliminar células tumorais

residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de retorno da doença, como através de metástase. Exemplo do tratamento para alguns casos de câncer de mama.

**Neoadjuvante:** quando é feito anterior à cirurgia/radioterapia, com o objetivo de redução tumoral, como o caso dos tratamentos de sarcomas de partes moles e ósseo.

**Potencializadora:** quando utilizada simultaneamente à radioterapia, com objetivo de potencializar o efeito dos anti-neoplásicos no local irradiado. É utilizado, por exemplo, no tratamento de tumor de pulmão.

**Paliativo:** não tem a finalidade curativa. Seu objetivo é apenas melhorar a qualidade de sobrevivência do paciente. É comum para carcinoma indiferenciado de células pequenas do pulmão.

Os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais, mas em células normais, consideradas de rápido crescimento, assim como as cancerosas, como é o caso das produzidas na medula óssea, os pêlos e a mucosa do tubo digestivo. Essas células possuem um tempo de recuperação previsível e é em prol deste tempo que existe um intervalo entre as quimioterapias. Desta forma, é usado como referência alguns valores sanguíneos, antecedendo cada aplicação.

A quimioterapia para tratar o adenocarcinoma da mama é normalmente feita a cada três a quatro semanas, durante um período de quatro a seis meses, onde posteriormente o paciente é reavaliado, podendo dar continuidade ou não ao tratamento.

#### **Crítérios para aplicação da quimioterapia**

Para evitar os efeitos tóxicos intoleráveis dos quimioterápicos e que eles ponham em risco a vida dos pacientes, são obedecidos critérios para a indicação da quimioterapia.

Esses critérios são variados e dependem das condições clínicas do paciente e das drogas selecionadas para o tratamento.

A seguir, são listados alguns requisitos ideais para a aplicação da quimioterapia:

Condições gerais do paciente:

- menos de 10% de perda do peso corporal desde o início da doença;
- ausência de contra-indicações clínicas para as drogas selecionadas;
- ausência de infecção ou infecção presente, mas sob controle;
- capacidade funcional correspondente aos três primeiros níveis, segundo os índices propostos por Zubrod e Karnofsky.

Contagem das células do sangue e dosagem de hemoglobina. (Os valores exigidos para aplicação da quimioterapia em crianças são menores.):

Leucócitos > 4.000/mm<sup>3</sup>  
 Neutrófilos > 2.000/mm<sup>3</sup>  
 Plaquetas > 150.000/mm<sup>3</sup>  
 Hemoglobina > 10 g/dl

Dosagens séricas:

Uréia < 50 mg/dl  
 Creatinina < 1,5 mg/dl  
 Bilirrubina total < 3,0 mg/dl  
 Ácido Úrico < 5,0 mg/dl  
 Transferases (transaminases) < 50 UI/ml

Ressalte-se que esses critérios não são rígidos, mas devem ser adaptados às características individuais do paciente e do tumor que o acomete.

Figura 6 – Critérios para a aplicação da quimioterapia, fornecidos pelo INCA

A quimioterapia como tratamento neoadjuvante teve início em 1973 e era utilizado em casos de tumores localmente avançados, com objetivo de redução do volume tumoral a fim de facilitar o tratamento posterior, seja radioterápico ou cirúrgico (BONADONNA, 1989). Desde então, a quimioterapia, como tratamento neoadjuvante, tem

sido aplicada em tumores avançados, carcinoma inflamatórios e tumores metastáticos, com reduções variando, em geral, de 50% a 88% do volume inicial (PERLOFF et al., 1988). No entanto, a partir dos anos 80, a quimioterapia passou a ser utilizada como tratamento inicial à tumores potencialmente operáveis. (JACQUILLAT et al., 1990), no período entre 1980 e 1986, analisou o tratamento neoadjuvante em 250 pacientes com câncer de mama, em estágios variando de 1 a 3 e verificou que em 41% dos casos, houve uma redução tumoral superior a 75% e em 30% uma redução completa. (SHINZATO et al., 1995) apresentou um estudo clínico e experimental, realizado em 30 pacientes, com tumores sólidos de diâmetros entre 2 e 5 cm, atendidas no Ambulatório de patológica Mamária da Unicamp, onde ao final do tratamento neoadjuvante, pelo menos em uma paciente houve redução clínica total tumoral e 44% das presentes uma redução superior a 50%.

DISTRIBUIÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL SEGUNDO O TAMANHO CLÍNICO INICIAL DO TUMOR		
RESPOSTA	TAMANHO CLÍNICO INICIAL (mm)	
	21 a 43	44 a 65
<b>PRESENTE</b>	<b>18</b>	<b>5</b>
Redução total	1	0
Parcial > 50%	8	2
Parcial ≤ 50%	9	3
<b>AUSENTE</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
Estacionária	5	1
Progressão	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>6</b>

p = 1,000 (calculado entre total de resposta presente e ausente)

Figura 7 – Fonte: Shinzato, Julia Yoriko. <http://unicamp.sibi.usp.br>

A resposta clínica é a variável a diversos fatores, como idade, estado menstrual, tamanho tumoral inicial, grau histológico e nuclear do tumor, dentre outros. Além disso, outro fator que vem ganhando destaque nas pesquisas são a inclusão paralela de tratamentos denominados paliativos ou alternativos.

## 1.5 Oncologia integrativa

A medicina alternativa ou complementar, em geral, tem um tratamento com drogas ou métodos terapêuticos comprovados cientificamente (DENG et al., 2009) e é tratada como integrativa, onde deve ser aplicada complementando ao tratamento "convencional". Dentre alguns tratamentos integrativos estão: acupuntura, dietas, psicoterapia, homeopatia, exercícios físicos, relaxamento, meditação, ervas medicinais e práticas espirituais.

Hoje centros de tratamento oncológicos têm cada vez mais aderido à essa complementação ao tratamento tradicional, como o caso do Hospital Albert Einstein, em São Paulo (<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/conheca-oncologia-einstein/medicina-integrativa>).

### 1.5.1 Ciência Noética

A noética (do grego nous: mente) tem comprovado uma relação mútua entre consciência e corpo físico, capaz de interferir na produção ou atuação dos antígenos <sup>1</sup> no combate à células tumorais. Apesar de ser considerada uma ciência recente, seu conceito pode ser associado à diversas entidades milenares, como o Budista e tribos indígenas.

Foi na década de 60, com o estudo clínico sobre a influência de alucinógenos sobre a consciência e os benefícios da prática da meditação, que o estudo da noética se expandiu. Nos anos 70, Robert Ader <sup>2</sup> provou que o sistema imunológico de animais podia ser manipulado experimentalmente através de métodos de condicionamento comportamental. Em 1989, David Spiegel <sup>3</sup> documentou que pacientes de câncer tinham maior sobrevida quando participavam de grupos de apoio psicológico (SPIEGEL et al., 1989). Nesta época também ficou comprovado que as plantas possuem uma espécie de consciência, que respondem ao pensamento humano, além disso, observou-se que os leucócitos retirados de doadores e mantidos separados em laboratório, tinham a capacidade de responder da mesma forma que seus doadores que eram submetidos a estímulos definidos, sugerindo assim a existência de um elo invisível entre ambos, numa forma de biocomunicação à distância em nível celular que foi atestada para outros tecidos e organismos (LEAVER et al., 2006).

Amparado por tais resultados, o Instituto de Ciências Noéticas (IONS) nos Estados Unidos deu início, ainda sem o apoio da maioria dos pesquisadores da área biomédica, às pesquisas que abordaram o mecanismos internos da resposta curativa, partindo da premissa de que a consciência desempenha um papel importante nos processos de cura e na manutenção da saúde (SCHLITZ; TAYLOR; LEWIS, 1998). Desde então alguns tratamentos estão sendo, cada vez mais, associados aos tratamentos clínicos no combate ao câncer.

<sup>1</sup> Antígeno: partícula ou molécula capaz de deflagrar a produção de anticorpo específico

<sup>2</sup> Robert Ader, fundador da psiconeuroimunologia, campo de estudo que investiga as ligações entre a mente e o sistema imunológico do corpo e um professor emérito de psiquiatria na Universidade de Rochester Medical Center, morreu 20 de dezembro no Highlands em Pittsford.

<sup>3</sup> David Spiegel, professor de Willson e catedrático de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Diretor do Centro de Stress e Saúde e Diretor Médico do Centro de Medicina Integrativa da Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford ( <https://profiles.stanford.edu/david-spiegel>)

### 1.5.2 SIO (*Society for Integrative Oncology*)

A SIO, é atualmente a principal organização multidisciplinar profissional para a oncologia integrativa, composta por oncologistas, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas, profissionais de terapia complementar, médicos naturopatas, herbalistas, acupunturistas, massoterapeutas dentre outros.

A missão da Sociedade de Oncologia Integrativa é avançar com base em evidências, abrangente, integradora de saúde para melhorar a vida das pessoas afetadas pelo câncer. (SIO - <https://integrativeonc.org/>)

O principal objetivo desta comunidade é validar os tratamentos "alternativos" e ampliar a sua credibilidade diante da sociedade biomédica. Em algumas das pesquisas feitas em 2016, associados do SIO em (MINCHOM et al., 2016) comprovaram, entre 173 pacientes com câncer de pulmão, uma melhora significativa da dispneia <sup>4</sup> com o uso de acupuntura. Além disso, em outro estudo (FAIRMAN et al., 2016) foi analisado os efeitos da intervenção de exercícios físicos durante diferentes tratamentos em câncer de mama. Mais uma vez comprovou-se, nos 1.175 participantes, uma melhoria de moderada a grande. Ainda em 2016, em (ROSENBAUM; VELDE, 2016), observou-se entre 150 pacientes, que a massagem, yoga ou reiki ajudaram a diminuir o estresse e a ansiedade, melhorou o humor e reduziu a dor de pacientes com a doença.



Figura 8 – Terapias complementares Fonte: <http://oncofitness.blogspot.com.br/>

### 1.5.3 Dieta Anticancer

Os alimentos provados como tendo atividade anticancer são, em geral, vegetais, frutas e cereais integrais, devido a certas substâncias específicas, como os antioxidantes que protegem as células do organismo ajudando a combater e a evitar o aparecimento de

<sup>4</sup> Dispneia: dificuldade de respirar caracterizada por respiração rápida e curta, geralmente associada a doença cardíaca ou pulmonar.

câncer. A *American Cancer Society* recomenda, por exemplo, que seja consumido pelo menos cinco porções de frutas e verduras diariamente. Dentre os alimentos recomendados temos:

Alho: ele interrompe o fornecimento de sangue para a formação de novos tumores. Além disso, é um agente anti-inflamatório.

Uva: é um dos principais combatentes ao câncer. Sua casca e semente atuam no combate dos efeitos dos radicais livres. Além disso, um estudo publicado no *Câncer Prevention Research* descobriu que o resveratrol <sup>5</sup> aumenta a produção de uma enzima que destrói compostos orgânicos de estrogênio perigoso. Como o câncer é hormono-dependente, o controle dos níveis de estrogênio é fundamental para impedir sua evolução.

Tomate: é fonte de vitamina C e de flavonóides. Os flavonóides são os responsáveis pela coloração vermelha do fruto e ajudam a defender o organismo, principalmente, contra o câncer de pulmão e próstata.

Chá Verde: contém antioxidantes denominados catequinas, que atuam na prevenção do câncer na eliminação dos radicais livres que são células prejudiciais. Além disso, estudos de laboratório descobriram que catequinas no chá pode encolher tumores e reduzir o crescimento de células tumorais.

Brócolis: um estudo publicado na revista *Molecular Nutrition Food Research* comprovou a atuação dos brócolis na prevenção do câncer, graças a diversos compostos, como o fitoquímico sulforafano. Eles têm a capacidade de destruir células cancerígenas e deixar as demais intactas. Resultados similares também foram divulgados na reunião anual da *American Association for Cancer Research*.

#### 1.5.4 Sistema Imunológico

Em geral, existem diversas possibilidades de intervenções imunológicas para inibir ou até mesmo destruir células neoplásicas. A medicina já conhece os antígenos tumorais, que são células e moléculas do sistema imunológico atuantes neste combate.

Dentre os antígenos tumorais, temos:

**Macrófagos:** célula derivada de um tipo de leucócito (glóbulo branco), o monócitos. Representam entre 4% e 8% dos glóbulos brancos. Sua função primária é fagocitar partículas, sejam restos celulares ou microorganismos. Outra de suas funções é regular o funcionamento de células envolvidas na resposta imunitária, induzindo o aumento da produção dessas células.

**células NK:** conhecidas como células exterminadoras naturais, NK (*natural kill cell*), compõem cerca de 10% dos linfócitos, também encontrados nos leucócitos. Estas células são capazes de matar células tumorais e infectadas por vírus. Podem invadir pequenos tumores primários.

---

<sup>5</sup> Resveratrol: é um polifenol que pode ser encontrado principalmente nas sementes de uvas, na película das uvas pretas e no vinho tinto. E também é encontrada na pele do amendoim.

**Linfócitos T CD4+:** os linfócitos T auxiliares, são leucócitos que ativa e estimula outros leucócitos a se multiplicarem e atacam antígenos tumorais.

**Linfócitos T CD8+:** também conhecidos como supressores ou citotóxicos, participam na identificação e na destruição de células infectadas por vírus ou afetadas por câncer.

Os linfócitos T CD8+ e as células NK são as principais células da imunidade, atuantes no combate direto de células tumorais. No entanto, as células tumorais, em geral, apresentam uma boa resistência à atuação do sistema imunológico com sua alta taxa de reposição e proliferação. Considerou-se os valores de referência das células NK, para um adulto, segundo (LAB. . . , 2018), variando entre  $0,8 \cdot 10^6$  e  $3,4 \cdot 10^6$  e para os linfócitos T CD8+, variando entre  $1,27 \cdot 10^6$  e  $4,348 \cdot 10^6$ . Assim, tem-se um total, entre  $2,07 \cdot 10^6$  e  $7,748 \cdot 10^6$ , de células atuantes diretamente no combate às células cancerígenas.

Apesar de ainda haver uma certa resistência e descrença ao tratamento oncológico integrativo, observa-se o aumento das pesquisas e cada vez mais a consolidação de que estes recursos, agregados ao convencional, têm mostrado resultados promissores quando se trata de diminuição da massa tumoral. Diante destes fatos, pode-se considerar que o paciente que opta pelo conjunto das intervenções atualmente oferecidas, sejam tradicionais ou não, provavelmente, terá seu limiar de recuperação e cura superior ao paciente enquadrado apenas ao tratamento convencional ou sem tratamento. Desta maneira, ao modelar o crescimento e decréscimo tumoral, com tratamento e pós-tratamento, será levado em consideração os procedimentos ao qual o paciente foi submetido.



## 2 Proliferação celular em adenocarcinoma de mama

Neste capítulo, analisamos especificamente o adenocarcinoma de mama, cujo tipo ainda é o mais comum entre mulheres, no mundo e no Brasil. Atualmente, ele é responsável, anualmente, por 25% do novos caso de neoplasia malignas em mulheres e 1% em homens. Foi estimado, só no Brasil, 57.960 novos casos em 2016 (Inca - [www.inca.gov.br/](http://www.inca.gov.br/)).

### 2.1 Introdução

Na literatura existem vários modelos para descrever o crescimento tumoral sem tratamento, como visto no capítulo 1. Um dos modelos mais usados, provavelmente devido a sua flexibilidade, é o modelo de Gompertz, o qual será também aplicado neste estudo. Observa-se, clinicamente, que a maioria dos tumores humanos, inclusive o de mama, segue um modelo de crescimento com um tempo de duplicação variável, compreendido no modelo de crescimento de Gompertz <sup>1</sup>. [Gompertz (1825)]

Neste capítulo será apresentando, na seção 2.2, um modelo, via Gompertz, para descrever a proliferação celular tumoral sem tratamento, assim como os pontos que caracterizam a abordagem para o início do tumor, descrito na seção 2.2.1.

Na seção 2.2.2 iniciamos o estudo do comportamento tumoral quando é inserido o tratamento quimioterápico e analisamos as variações da receptividade no corpo humano, introduzindo uma análise que leva em consideração a reação do corpo ao tratamento. Nesta seção já serão abordados os efeitos da medicina integrativa e todo o acompanhamento diferenciado junto à tradicional intervenção oncológica.

Na seção 2.2.3 abordamos um cenário onde o paciente passa por um tratamento neoadjuvante e em seguida, na seção 2.2.4 inserimos a definição de "Limiar Noético", usando o princípio do efeito Allee e como ele pode caracterizar a dinâmica tumoral no final de um tratamento. Devido às incertezas inerentes às quantidades de células NK e T CD8+ atuantes em cada paciente, sentimos a necessidade de incorporar ao efeito Allee a teoria dos conjuntos Fuzzy. Inicialmente, definimos o conceito de Sistema Dinâmico Fuzzy em 2.2.5 e na seção 2.2.6 o "Limiar Noético Fuzzy". Nesta seção será abordado o critério do ponto de equilíbrio e sua estabilidade, seja quando a solução for real ou fuzzy.

<sup>1</sup> Benjamin Gompertz (Londres, 5 de março, 1779 — Londres, 14 de julho de 1865) foi um importante matemático do século XIX. Em 1825, revolucionou o estudo de dinâmica populacional com o estudo *On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies* Gompertz (1825), publicando uma lei que descrevia o crescimento geométrico da taxa de mortalidade



Na seção 2.2.7, consideramos paciente em tratamento adjuvante, com a finalidade de comparar os resultados do paciente neste tipo de tratamento com os pacientes apresentados nas seções 2.2.3, 2.2.4 e 2.2.5. Além disso, na seção 2.2.7 é analisado o Limiar Noético Fuzzy para este paciente Adjuvante.

Por fim, na seção 2.3, visando a diversidade de modelos que podem abordar o mesmo problema e o não consenso sobre qual melhor descreve a dinâmica tumoral, ainda tão incerta na literatura, apresentamos uma comparação entre os modelos de Gompertz, estudado nas seções anteriores com o modelo de B.L.R.

## 2.2 Proliferação celular tumoral do Câncer via modelo de Gompertz

### 2.2.1 Crescimento tumoral sem tratamento

No modelo de Gompertz, a variável dependente  $C_t$  determina a quantidade de células tumorais no tempo  $t$  e  $C_t(0) = C_0$  a quantidade de células neoplásicas, no tempo inicial. Consideramos a capacidade de suporte  $K = 10^{12}$  células tumorais, equivalente à aproximadamente 1kg de massa tumoral, o que, em geral, é letal ao homem. A taxa de crescimento é constante e dada por  $\gamma$ . Assim, descreve-se o modelo de por:

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) \quad (2.1)$$

Considerando, a mudança de variável:

$$v = \ln \left( \frac{C_t}{K} \right) \quad (2.2)$$

e reescrevendo para a variável  $C_t$ , obtém-se:

$$C_t(t) = K e^v \quad (2.3)$$

Através da regra da cadeia:

$$\frac{dC_t}{dt} = K e^v \frac{dv}{dt} \quad (2.4)$$

de onde segue:

$$\frac{dC_t}{dt} = C_t \frac{dv}{dt}. \quad (2.5)$$

Substituindo (2.2) na equação de Gompertz:

$$\frac{dC_t}{dt} = -v\gamma.C_t \quad (2.6)$$

e igualando à equação anterior, tem-se:

$$C_t \cdot \frac{dv}{dt} = -v\gamma.C_t \quad (2.7)$$

ou seja,

$$\frac{dv}{dt} + v\gamma = 0. \quad (2.8)$$

Resolvendo, pelo método do fator integrante:

$$v = Ce^{-\gamma t} \quad (2.9)$$

em que  $C$  é uma constante de integração. Substituindo, novamente, (2.2):

$$C_t(t) = Ke^{e^{-\gamma t} \ln\left(\frac{C_0}{K}\right)}. \quad (2.10)$$

Sabendo que, em média, o tumor sólido é detectável quando possui aproximadamente  $10^9$  células tumorais, por Macchetti em (MACCHETTI; MARANA; CAVALLINI, 2007), fixamos um intervalo arbitrário de 72 meses para proliferação celular até o tumor ser detectado. Usamos o mesmo tempo nas simulações aqui apresentadas. Assim, sabendo que  $C_t(72) = 10^9$ ,  $K = 10^{12}$  e  $C_0 = 1$ , temos:

$$C_t(72) = 10^{12} e^{e^{-\gamma 72} \ln\left(\frac{1}{10^{12}}\right)} = 10^9, \quad (2.11)$$

de onde segue que  $\gamma \approx 0.019254$ .

Desta maneira, descrevemos a dinâmica populacional tumoral, sem tratamento, dado pelo PVI munido da equação autônoma:

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = 0,019254 C_t \ln\left(\frac{10^{12}}{C_t}\right) \\ C_t(0) = 1 \end{cases} \quad (2.12)$$

cujas solução é dada por:

$$C_t(t) = 10^{12} \cdot e^{e^{-0,019254 \cdot t} \ln\left(\frac{1}{10^{12}}\right)} \quad (2.13)$$

A demonstração de que, de fato, existe a solução para 2.12 e essa solução é única, é garantida pelo Teorema de Existência e Unicidade (ORDINARY..., 1964).

**Teorema 1.** *Seja  $U \subset \mathbb{R}$  aberto,  $f : U \longrightarrow \mathbb{R}$ ,  $f \in C(U)$ , uma função contínua em  $U$ . Então, para todo  $C_0 \in U$ , existe um intervalo aberto  $I_{C_0}$  contendo  $t = 0$ , tal que a solução de 2.12 existe e é única.*

De acordo com os dados incorporados à solução 2.11, seriam necessários aproximadamente 6 anos para o adenocarcinoma de mama ser detectável, além disso, se o paciente seguisse sem tratamento, seu tumor estaria perto da capacidade suporte após

aproximadamente 30 anos doente. No entanto, apesar do valor para ser constatado ser de aproximadamente  $10^9$  células, em geral, o paciente só tem seu diagnóstico dado quando o tumor já apresenta entre  $10^{10}$  a  $10^{11}$  células, ou seja, aproximadamente após 10 anos do início da proliferação neoplásica.

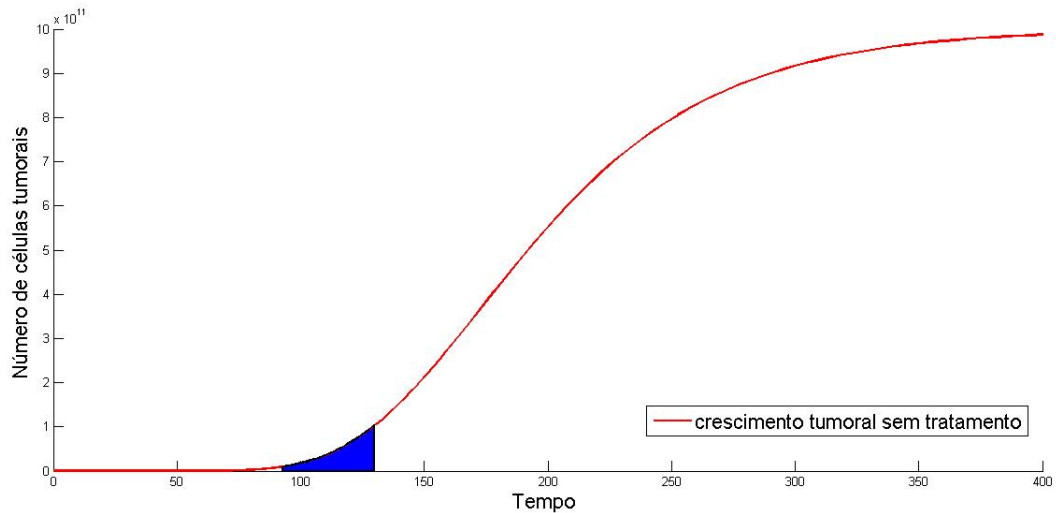


Figura 9 – Região hachurada indica período onde ocorre maior índice de diagnóstico, quando o tumor tem entre  $10^{10}$  e  $10^{11}$  células tumorais

### 2.2.2 Proliferação de células tumorais sob tratamento quimioterápico

A implantação de campanhas com o intuito de um rastreamento precoce do câncer de mama permite maiores possibilidades de um tratamento adjuvante e melhores resultados posteriores. No entanto, mesmo com estes programas, segundo INCA, aproximadamente 60% dos casos são diagnosticados em estágio avançado, em geral estágio 2 ou 3. Ao longo do tempo, o perfil que melhor retrata um tratamento ideal, no ponto de vista da medicina é o adjuvante, onde é possível retirar o tumor sólido e seguir com tratamentos de precaução. No entanto, existem pacientes sem condições clínicas para realizar tal cirurgia. Segundo Shinzato em (SHINZATO et al., 1995), no final da década de 80, alguns estudos indicaram melhores resultados com o tratamento quimioterápico primário, num tratamento neoadjuvante, com intuito de iniciar precocemente a terapêutica sistêmica no combate às micro metástases, assim como, permitir uma cirurgia, posterior, menos invasiva. Assim, Shinzato acompanhou 30 pacientes no Ambulatório de Patologia Mamária da Universidade Estadual de Campinas, que apresentavam carcinoma de mama medindo entre 2 e 5 cm, onde foram aplicadas 4 ciclos quimioterápicos iniciais com posterior avaliação cirúrgica. Os resultados mostraram que a quimioterapia primária reduziu, em mais de 60% dos pacientes, mas de 25% do tumor sólido e uma redução total de 3,3% dos pacientes.

A reação ao tratamento é bastante variável de paciente a paciente, sendo levado em consideração inúmeros fatores, imunológicos ou não.

### 2.2.3 Quimioterapia neoadjuvante

Consideramos um paciente, denominado por paciente 1, diagnosticado em estágio 3, possuindo  $10^{10}$  células tumorais. Optamos por um tratamento com quimioterapia primária, com intervalo de 21 dias para recuperação das células "boas" e efeito quimioterápico pontual. Neste modelo inicial de tratamento estamos considerando o efeito log kill rate instantâneo em cada aplicação periódica. Efeitos de controle contínuo serão aplicados nos capítulos finais. Consideramos que há uma destruição de 24% do tumor sólido e uma recuperação tumoral em seguida. Seja, então, o seguinte modelo;

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = 0,019254C_t \ln\left(\frac{10^{12}}{C_t}\right) \\ C_t(0) = 1 \end{cases} \quad (2.14)$$

cuja solução é:

$$C_t(t) = 10^{12} e^{e^{-0,019254t} \ln\left(\frac{1}{10^{12}}\right)}. \quad (2.15)$$

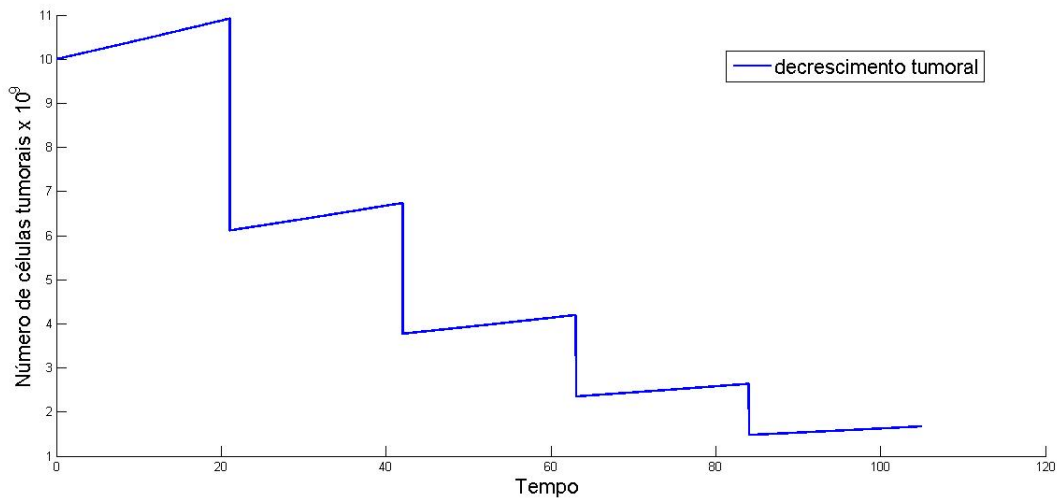


Figura 10 – Simulação da dinâmica tumoral após 4 aplicações de quimioterapia. O paciente finalizou este ciclo com  $3,1294 \times 10^9$  células tumorais.

Obtemos um decrescimento tumoral de 69% do tamanho inicial, ficando com  $3,1294 \times 10^9$  células neoplásicas. De acordo com Shinzato, este é um momento propício à cirurgia, sendo menos invasiva, possibilitando melhores resultados. No entanto, como já mencionado, existem casos que não vão de acordo com o desejo clínico e para estes é

indicado continuidade do tratamento neoadjuvante. Considerando o paciente neste segundo quadro, simulamos um tratamento quimioterápico com mais 10 aplicações e uma posterior reavaliação. Consideramos que a destruição tumoral permaneceu em 24% a cada aplicação e os ciclos continuam ocorrendo de 21 em 21 dias.

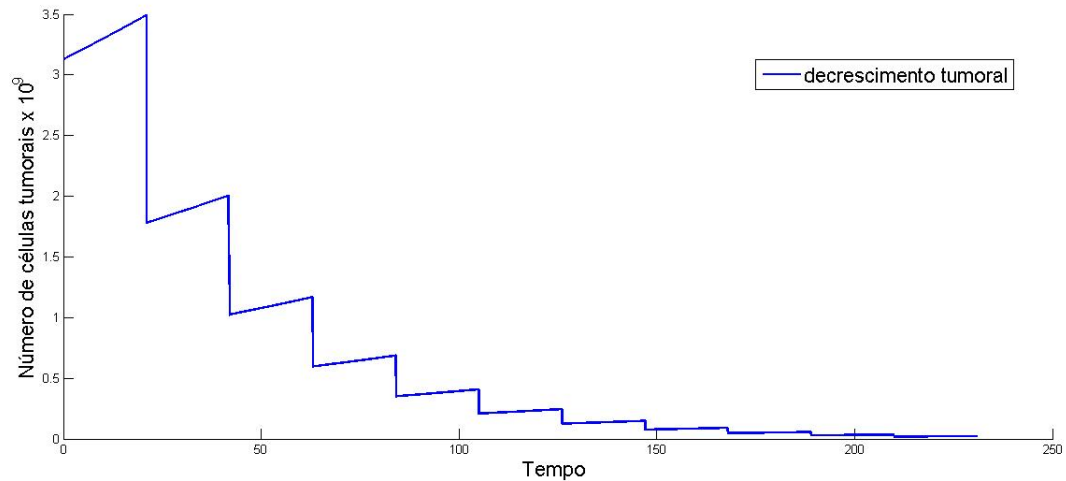


Figura 11 – Proliferação celular tumoral após o acréscimo de mais 10 aplicações de quimioterapia. O paciente finalizou este ciclo com  $0,0218 \times 10^9$  células tumorais.

De acordo com a modelagem, ao finalizar os ciclos propostos o paciente terá um tumor com aproximadamente  $2,18 \times 10^7$  células tumorais. Sabendo que, até o momento, os exames de controle só começam a captar, por imagem, nódulos com número de células superior a  $10^8$ , o indivíduo passa a ser tratado como paciente em período suscetível à recidiva, uma vez que não é possível garantir o extermínio completo da neoplasia. Padronizou-se na área médica, um período de 5 anos sem apresentar recidiva, após finalizar o tratamento, para considerar a cura do paciente. No entanto, já ocorreram casos de recaídas tardias, entre 5 e 10 anos pós tratamento (<http://www.minhavidade.com.br/saude/materias/18041-cancer-de-mama-tem-cura>). Recorde que, no modelo aqui apresentado, consideramos um período de 6 anos para o tumor passar de 1 célula a  $10^9$  células (quando geralmente passa a ser possivelmente detectável), sendo assim, relevante este período de 5 anos pré-estabelecido.

Existem muitos fatores que podem interferir diretamente no comportamento das células tumorais que resistiram ao tratamento. O principal, que foi considerado na modelagem, é a atuação das "células exterminadoras" na batalha contra as cancerígenas. Supondo que a batalha seja "uma a uma", ou seja, uma "célula exterminadora" contra uma tumoral, pode-se definir um limiar, pelas referências, quando o sistema imune estiver atuando com  $2,07 \times 10^6$  a  $7,748 \times 10^6$  células, entre as NK e T CD8+.

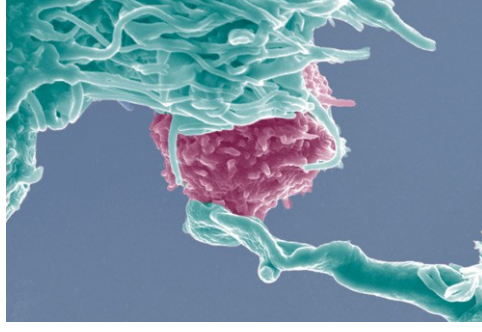


Figura 12 – Células NK na batalha com um tumor. Fonte: <http://celsovicenzi.com.br>

#### 2.2.4 Resultados de uma intervenção apenas quimioterápica

Nas seções anteriores já justificamos a abordagem da dinâmica tumoral via modelo de Gompertz:

$$\frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \left( \frac{K}{C} \right), \quad (2.16)$$

em que  $\gamma$  é a taxa de crescimento,  $C$  é a quantidade, em números de células, da massa tumoral e  $K$  é a capacidade de suporte.

Podemos reescrever o modelo de Gompertz como:

$$\frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \left( \frac{K}{C} \right) = C (a - b \ln(C)) \quad (2.17)$$

em que  $a = \gamma \ln(K)$  e  $b = \gamma$ .

Resolvendo analiticamente esta equação, considerando  $C(0) = C_0$ , obtemos:

$$C = e^{\frac{a}{b}} \left( \frac{C_0}{e^{\frac{a}{b}}} \right)^{e^{bt}} \quad (2.18)$$

ou ainda:

$$C = P^* \left( \frac{C_0}{P^*} \right)^{e^{-bt}} \quad (2.19)$$

com  $P^* = e^{\frac{a}{b}}$ .

Como  $a = \gamma \ln(K)$  e  $b = \gamma$ , segue que:

$$P^* = e^{\frac{\gamma \ln(K)}{\gamma}} = K, \quad (2.20)$$

e portanto

$$C = K \left( \frac{C_0}{K} \right)^{e^{-bt}}. \quad (2.21)$$

Assim, considerando as aplicações quimioterápicas periódicas, com período  $T$ ,  $C^-(T) = \max_{t \in (0, T)}(C(T))$  e  $C^+(T) = \min_{t \in (0, T)}(C(T))$  a dinâmica tumoral, para  $C_0(0) = 10^{10}$ , tem comportamento descrito na Figura 13.

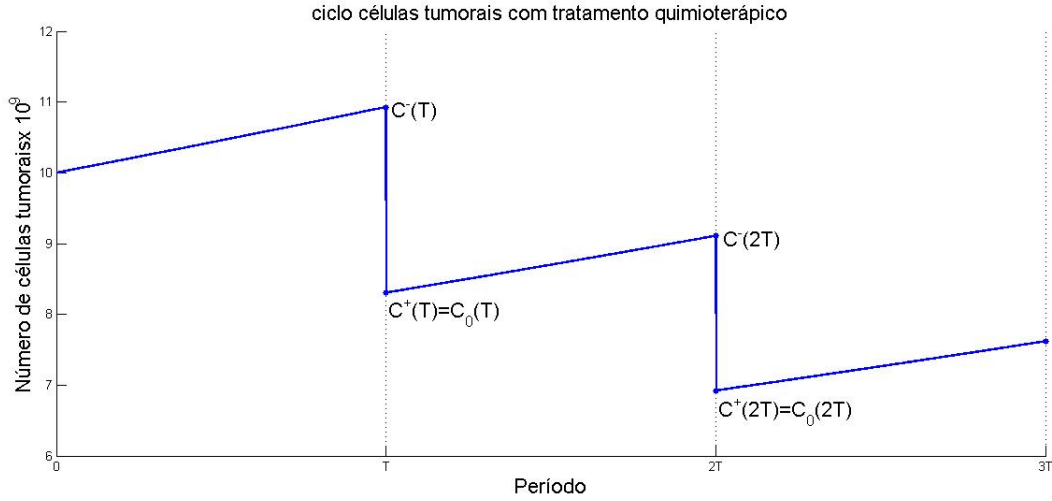


Figura 13 – Dinâmica tumoral quando o início da aplicação quimioterápica se dá com  $C_0(0) = 10^{10}$  células.

Considerando o tratamento quimioterápico aplicado num tumor inicialmente com  $C(0) = C_0$ , temos no primeiro período  $T$ :

$$C^-(T) = K \left( \frac{1}{K} \right)^{e^{bT}} \quad (2.22)$$

$$C^+(T) = (1 - \lambda)C^-(T) \quad (2.23)$$

em que  $\lambda$  é a taxa de decrescimento devido à droga.

Generalizando:

$$C^-(nT) = K(1 - \lambda)^{[e^{-(n-1)bT} + \dots + e^{-bT}]} \left( \frac{1}{K} \right)^{e^{-nbT}} \quad (2.24)$$

e

$$C^+(nT) = K(1 - \lambda)^{[1 + e^{-(n-1)bT} + \dots + e^{-bT}]} \left( \frac{1}{K} \right)^{e^{-nbT}}. \quad (2.25)$$

Sabendo que  $1 + e^{-(n-1)bT} + \dots + e^{-bT}$  é a soma de uma PG de razão  $e^{-bT}$ , temos:

$$1 + e^{-(n-1)bT} + \dots + e^{-bT} = \frac{1 - e^{-nbT}}{1 - e^{-bT}} \quad (2.26)$$

e desta maneira, obtemos:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} C^+(nT) = K(1 - \lambda)^{\frac{1}{1 - e^{-bT}}} \quad (2.27)$$

Portanto, se considerarmos o Paciente 1, cujo tumor possui  $C_0 = 10^{10}$  células tumorais.  $K = 10^{12}$ ,  $\gamma = 0,019$  e  $\lambda = 0,24$ , teremos:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} C^+(nT) \simeq 4,65 \times 10^5 \quad (2.28)$$

ou seja, se estivermos considerando apenas a interferência da quimioterapia, com um grande número de aplicações, o paciente alcançará, no máximo, uma redução a  $C_{\infty}^+ = 4,65 \times 10^5$  células cancerígenas, o que nos leva a crer que, para a cura, é preciso a interferência de algo além da droga.

### 2.2.5 Limiar Noético

Nos modelos de dinâmica populacional a taxa de reprodução *per capita* é inversamente proporcional à quantidade de indivíduos na população devido à competição intra-específica. No entanto, se a população for muito pequena, podemos ou desconsiderar esta competição ou então pode ocorrer uma influência direta na reprodução, uma vez que pode haver dificuldade para tal e a população vai à extinção. Este mecanismo é conhecido como efeito Allee (WANG; KOT, 2001).

O efeito Allee consegue, através do limiar, abordar as considerações explicitadas acima para o comportamento tumoral pós-tratamento. O número mínimo, o qual, se a população estiver abaixo leva à extinção é denominado limiar Allee. No nosso modelo específico de dinâmica tumoral, denominamos esse ponto de equilíbrio instável de *Limiar Noético*, devido às possíveis reações do corpo (estudadas pela Ciência Noética) influenciarem no valor deste número.

Os modelos que descrevem a dinâmica de um tumor sem tratamento têm como solução uma função crescente e estacionária, isto é, considera-se que o tumor cresça e tenda a um valor determinado de capacidade de suporte.

O tratamento quimioterápico tem como objetivo eliminar células cancerígenas ou torná-las improdutivas de modo que no final do tratamento ocorre uma das hipóteses:

1. A população de células tumorais está abaixo do limiar noético e o corpo se encarrega de eliminá-la.

2. A população de células cancerígenas está acima do limiar noético e o tumor volta a crescer.

Um modelo matemático que contempla tais exigências após o tratamento, deve conter um ponto estacionário instável do tipo efeito Allee.

No nosso caso optamos pelo modelo de Gompertz modificado, inserindo um nó instável  $C = \eta$  entre os pontos de equilíbrio  $C = 0$  e  $C = K$ , ou seja:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \left( \frac{K}{C} \right) (C - \eta) \\ C(0) = C_0 \end{cases} \quad (2.29)$$



No modelo 2.29 temos que os pontos de equilíbrio são dados por:

$$\frac{dC}{dt} = 0 \iff C = 0, \quad C = K \quad \text{ou} \quad c = \eta \quad (2.30)$$

em que  $C = 0$  indica ausência de tumor;

$C = K$  é sua capacidade de suporte;

$C = \eta$  é o valor estacionário que traduz o limiar noético pois:

- Se  $C < \eta \Rightarrow \frac{dC}{dt} < 0$  e como  $C = 0$  é ponto de equilíbrio então  $\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = 0$ , isto é, o tumor vai para a extinção.
- Se  $C > \eta \Rightarrow \frac{dC}{dt} > 0$  e o tumor volta a crescer e tende à capacidade de suporte  $K$ , isto é,  $\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = K$ .

Assim, toda solução com  $C(0) \neq \eta$  se afasta de  $\eta$ , ou seja,  $C^* = \eta$  é um ponto de equilíbrio do tipo nó instável.

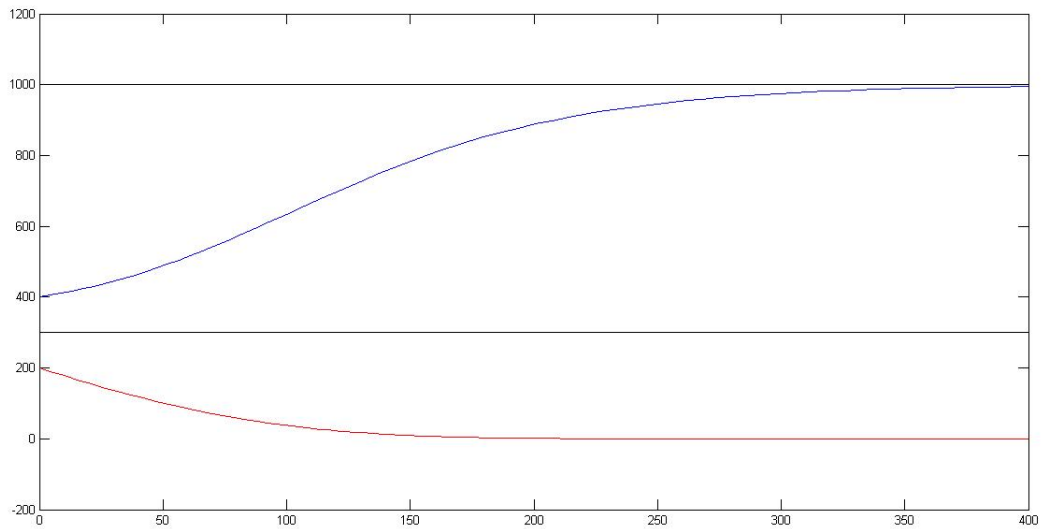


Figura 14 – Esquema de solução da equação 2.29.

$C = 0$  e  $C = K$  são assintoticamente estáveis e  $C = \eta$  é instável.

**Exemplo:** Consideramos num pós tratamento, a modificação da equação definida no PVI (2.12), redefinindo por:

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = 0,019254C_t \ln\left(\frac{10^{12}}{C_t}\right) \cdot (C_t - \eta) = f(C_t) \\ C_t(0) = 1 \end{cases} \quad (2.31)$$

onde temos nosso limiar noético  $\eta$ . Neste caso, quando o número de células tumorais  $C_t$  for superior à  $\eta$ , as células tumorais voltarão a crescer e a tendência será o retorno da doença aos olhos humanos. Se as células tumorais  $C_t$  tiverem número inferior ao de  $\eta$ , então as mesma continuarão decrescendo, tendendo ao zero o que caracteriza cura. E por fim, se a quantidade de células cancerígenas equivalerem à  $\eta$ , isto implicará um equilíbrio na dinâmica tumoral.

Olhando as curvas obtidas em (2.31), com  $C_t(0) = C_0$ , como uma trajetória percorrida com velocidade  $\frac{dC_t}{dt}$ , é importante analisar os tipos de comportamento desta trajetória, para posteriormente abordar a teoria qualitativa do problema.

Na equação (2.31) existem três pontos de equilíbrios:

$$0,019254C_t \ln\left(\frac{10^{12}}{C_t}\right) \cdot (C_t - \eta) = 0 \quad (2.32)$$

de onde segue:

$$C_t = 0, C_t = 10^{12} \text{ e } C_t = \eta.$$

Não nos interessa os dois primeiros pontos, uma vez que, quando  $C_t = 0$ , caracteriza ausência da doença e  $C_t = 10^{12}$  que atingiu a capacidade de suporte.

Estudamos, então, a estabilidade para o ponto de equilíbrio  $n$ . Definimos este " $\eta$ " pelos números de NK e T CD8+, cujo valores são  $0 < \eta < 10^{12}$ .

- Caso 1 : quando  $0 < C^* < \eta$

Neste caso, o número de células tumorais é menor que o limiar noético, e desta maneira as células Nk e T CD8+ são capazes de combater as cancerígenas e leva-las à extinção.

- Caso 2 : quando  $\eta < C^* < 10^{12}$

Neste caso, o número de células tumorais é maior que o limiar noético, e as células Nk e T CD8+ são incapazes de combater as cancerígenas, fazendo com que estas voltem a crescer.

- Caso 3 : quando  $C^* = \eta$

O tumor permanece estacionado.

O limiar noético é distinto para cada pessoa, geralmente estando entre  $10^6$  e  $10^8$  células tumorais que dependem de uma série de fatores que estão sendo analisados atualmente. A subjetividade deste valor nos leva a modelá-lo com um número fuzzy com grau de pertinência maior quanto mais se aproxima do valor inferior.

O tratamento tumoral integrativo, abordado no Capítulo 1, atua diretamente no número e potencialização da ação das "células exterminadoras".

Por exemplo, se consideramos o paciente adulto, debilitado pelo tratamento convencional, com o sistema imunológico atuando abaixo da faixa de referência para as células NK e T CD8+, o tumor volta a crescer. Por outro lado, se consideramos que o paciente esteve servido dos tratamentos "alternativos", um acompanhamento diferenciado, que provavelmente lhe proporcionou maior estabilidade emocional e física, certamente teve um reforço na atuação das células NK e T CD8+. Neste caso existe uma possibilidade do tumor se extinguir.

### 2.2.6 Sistema Dinâmico Fuzzy

Em um sistema dinâmico, a solução sempre depende da condição inicial e dos parâmetros envolvidos. Quando o sistema dinâmico modela algum fenômeno biológico os valores da condição inicial ou dos parâmetros geralmente são obtidos por simulação ou valores médios experimentais. A subjetividade ou a parcialidade das informações inerentes a estes elementos sempre estarão presentes nos modelos determinísticos cujas soluções devem ser consideradas como uma aproximação da "solução da média" das informações.

No caso do modelo 2.29 o valor do limiar noético é bastante polêmico e depende de uma série de fatores que não estão acoplados na equação. Uma equação estocástica seria interessante se  $\eta$  pudesse ser avaliado para cada pessoa, mas ainda não se tem uma distribuição de dados para tal parâmetro que depende do estado de cada paciente. Por outro lado, o parâmetro  $\eta$  deve existir pois há casos de cura de câncer. A intuição dos especialistas indica que seu valor deve estar "próximo" de  $10^6$  células.

A modelagem da dinâmica tumoral por equações diferenciais determinísticas, em geral, tem condições iniciais ou parâmetros imprecisos. Pela existência destas incertezas introduzimos os sistemas dinâmicos fuzzy.

Considere o problema do valor inicial autônomo determinista

$$\begin{cases} x'(t) = f(x) \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (2.33)$$

em que  $f \in C^1(U)$ ,  $U$  é um aberto de  $R^n$ . Neste caso, para  $t \in I(x_0)$ , temos que a família de aplicações  $\phi_t : U \rightarrow U$  definida por  $\phi_t(x_0) = \phi(t, x_0)$  é o fluxo de  $f$  por  $x_0$ , com  $\phi(t, x_0)$  a solução de (2.33).

Para introduzirmos a releitura do problema 2.33 com condições iniciais e/ou parâmetros fuzzy, iremos definir (BASSANEZI; CECCONELLO; SILVA, ) alguns conceitos de conjuntos fuzzy e números fuzzy, assim como alguns resultados que utilizaremos.

## 2.2.6.1 Conceitos básicos de teoria fuzzy

**Definição 1.** Um subconjunto fuzzy  $F$  em  $X$  é caracterizado por uma função  $\mu_F : X \rightarrow [0, 1]$  chamada função pertinência do conjunto  $F$ , em que  $\mu_F(x) = 1$  e  $\mu_F(x) = 0$  indicam respectivamente a pertinência e não pertinência do elemento  $x$  em  $F$ .

Segundo essa definição, cada subconjunto clássico de  $X$  é um subconjunto fuzzy em  $X$ , em que a função de pertinência é a função característica do subconjunto. Se  $A \subset X$ , denotaremos por  $\chi_A$  o subconjunto fuzzy determinado pela função característica de  $A$ . Em particular, para todo  $A \in X$  a notação  $\chi_{\{a\}}$  indica o subconjunto fuzzy cuja função de pertinência  $\mu_{\chi_{\{a\}}}(x) = 0$  se  $x \neq a$  e  $\mu_{\chi_{\{a\}}}(a) = 1$ .

**Definição 2.** Um subconjunto fuzzy  $A$  é chamado de número fuzzy quando o conjunto universo no qual  $\varphi_A$  está definida, é o conjunto dos números reais e satisfaz às condições:

- (i) todos os  $\alpha$ -níveis de  $A$  são não vazios, com  $0 \leq \alpha \leq 1$ ;
- (ii) todos os  $\alpha$ -níveis de  $A$  são intervalos fechados de  $R$ ;
- (iii)  $\text{supp}A = \{x \in R : \varphi_A(x) > 0\}$  é limitado.

O conjunto fuzzy definido pela função de pertinência

$$\mu_A(x) = \begin{cases} \frac{x-a}{b-a} & x < b \\ \frac{c-x}{c-b} & x \geq b \end{cases} \quad (2.34)$$

satisfaz as propriedades de um número fuzzy e é denominado *número fuzzy triangular*. Usaremos a notação  $A = (a \quad b \quad c)$  para representar um número fuzzy triangular em que  $\mu_A(a) = \mu_A(c) = 0$  e  $\mu_A(b) = 1$ .

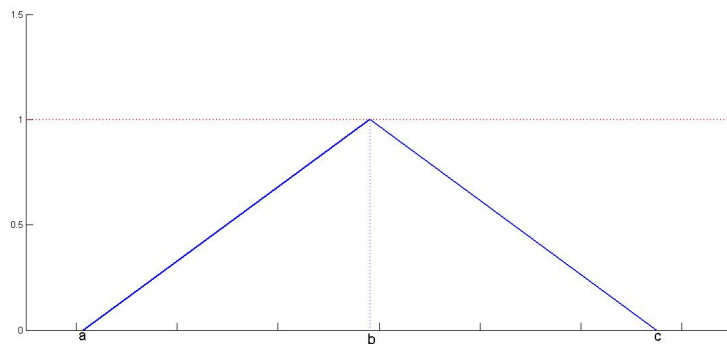


Figura 15 – Número fuzzy triangular  $(a \quad b \quad c)$ .

Observemos que se o domínio de  $\mu_A : [a, c] \rightarrow [0, 1]$  é multiplicado por uma constante  $\lambda$ , então obtemos um número fuzzy triangular  $\lambda A = (\lambda a \quad \lambda b \quad \lambda c)$  e que

$\mu_{\lambda A}(\lambda x) = \mu_A(x)$  para todo  $x \in [a, c]$ . Esta propriedade não é um caso particular somente dos números fuzzy triangular.

Usaremos a notação  $\mathfrak{S}(R^n)$  para a família de subconjuntos fuzzy de  $R^n$ , em que os  $\alpha$ -níveis são dados por:

$$[A]^\alpha = \{x \in R^n : \mu_A(x) \geq \alpha\} \quad \text{para todo } \alpha \in [0, 1] \quad \text{e} \quad [A]^0 = \overline{\text{supp}A} \quad (2.35)$$

são compactos e não vazio.

Dada uma função  $f : R^m \rightarrow R^n$ , podemos definir uma função  $\hat{f}$  que para cada subconjunto fuzzy de  $\mathfrak{S}(R^m)$  associa um subconjunto fuzzy de  $\mathfrak{S}(R^n)$ . Esta função  $\hat{f}$  satisfaz  $\hat{f}(\chi_a) = \chi_{f(a)}$  de modo que podemos ver  $\hat{f}$  como extensão de  $f$  para os subconjuntos fuzzy de  $R^m$ .

**Definição 3.** A extensão de Zadeh de uma função  $f : R^m \rightarrow R^n$  é a função  $\hat{f}$  tal que,

$$\mu_{\hat{f}(U)}(x) = \begin{cases} \sup_{\tau \in f^{-1}(x)} \mu_U(\tau) & f^{-1}(x) \neq \emptyset \\ 0 & f^{-1}(x) = \emptyset \end{cases} \quad (2.36)$$

onde  $U$  é um subconjunto fuzzy com suporte em  $R^m$ .

A extensão de Zadeh  $\hat{f}$  e a função  $f$  estão relacionadas pelo seguinte teorema cuja demonstração pode ser encontrada em (BARROS et al., 1997).

**Teorema 2.1.** Se  $f : R^m \rightarrow R^n$  é contínua, então a extensão de Zadeh  $\hat{f} : \mathfrak{S}(R^m) \rightarrow \mathfrak{S}(R^n)$  está bem definida e,

$$[\hat{f}(u)]^\alpha = f([u]^\alpha) \quad (2.37)$$

para todo  $\alpha \in [0, 1]$ .

Aplicando o Teorema 2.1 à função  $\hat{f}(U) = \lambda U$ , obtemos  $[\hat{f}(U)]^\alpha = [\lambda A]^\alpha = \lambda[A]^\alpha$  de modo que multiplicar um número fuzzy  $A$  por escalar  $\lambda$ , é equivalente à multiplicar todos os  $\alpha$ -níveis de  $A$  por  $\lambda$ . Portanto temos que:  $x \in [A]^\alpha$  se, e somente se  $\lambda x \in [\lambda A]^\alpha$ , ou equivalentemente  $\mu_A(x) = \mu_{\lambda A}(\lambda x)$ .

#### 2.2.6.2 Extensão de fluxo determinístico

Considere o sistema de equações autônomas (2.33). Vamos supor que  $f : R^n \rightarrow R^n$ , satisfaça algum critério que garanta a existência e unicidade de solução. Neste caso, a solução  $x(t)$  do sistema (2.33) é unicamente determinada pela condição inicial e o tempo  $t$  (ROBINSON, 1999). Para enfatizar isto, vamos representar tal solução por

$$\varphi_t(x_0) : R_+ \times R^n \rightarrow R^n \quad (2.38)$$

ou seja,  $\varphi_0(x_0) = x_0$  e  $\varphi'_t(x_0) = f(\varphi_t(x_0))$ ; a solução  $\varphi_t(x_0)$  é denominada *fluxo* gerado pelo campo vetorial  $f$ .

Admitindo que a condição inicial seja incerta, ou seja,  $x(0) = \hat{x}_0 \in \mathfrak{S}(R^n)$ , então temos um sistema fuzzy associado

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t)) \\ x(0) = \hat{x}_0 \end{cases} \quad (2.39)$$

Neste caso, a solução depende de uma condição inicial fuzzy. A solução fuzzy ou fluxo fuzzy para o sistema associado 2.39 por esta abordagem é definida como sendo como sendo a função obtida pela aplicação do princípio da extensão de Zadeh ao fluxo determinístico  $\varphi_t(x_0)$ , obtendo assim

$$\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0) : R_+ \times \mathfrak{S}(R^n) \rightarrow \mathfrak{S}(R^n) \quad (2.40)$$

Pela continuidade de  $\varphi_t(x_0)$  com relação à condição inicial  $x_0$ , a igualdade

$$[\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)]^\alpha = \varphi_t([\hat{x}_0]^\alpha) \quad (2.41)$$

é satisfeita para todo  $\alpha \in [0, 1]$ . Portanto, a trajetória determinada por  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)$ , consiste de uma família de trajetórias determinísticas dadas por  $\varphi_t$ . Para cada  $\bar{x} \in R^n$ , o grau de pertinência da trajetória  $\varphi_t(\bar{x})$  em  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)$  é igual ao grau de pertinência de  $\bar{x}$  em  $\hat{x}_0$  pois, pelo princípio da extensão de Zadeh, tem-se

$$\mu_{\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)}(\varphi_t(\bar{x})) = \sup\{\mu_{\hat{x}_0}(\tau) : \varphi_t(\tau) = \varphi_t(\bar{x})\}. \quad (2.42)$$

A igualdade  $\varphi_t(\tau) = \varphi_t(\bar{x})$  vale em particular para  $t = 0$ , ou seja,  $\tau = \bar{x}$ . Logo, o supremo é tomado em um conjunto unitário e, portanto,

$$\mu_{\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)}(\varphi_t(\bar{x})) = \mu_{\hat{x}_0}(\bar{x}).$$

Para o caso em que  $\hat{x}_0$  é um conjunto fuzzy de  $\mathfrak{S}(R^n)$  então, temos que os  $\alpha$ -níveis de  $\hat{x}_0$  são compactos e como consequência,  $\varphi_t([\hat{x}_0]^\alpha)$  também é compacto para todo  $\alpha \in [0, 1]$ . Sendo assim,  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)$  é um subconjunto fuzzy de  $\mathfrak{S}(R^n)$  para todo  $t \in R_+$ .

Se considerarmos o caso em que a subjetividade aparece nos parâmetros da função  $f$ , então precisamos aplicar a extensão de Zadeh ao fluxo do sistema determinístico

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t), b) \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (2.43)$$

com  $x_0 \in R^n$  e  $b \in R^m$  é um vetor de parâmetro para  $f$ . Portanto, adicionando ao sistema

$$\begin{cases} b'_1 = 0 \\ b'_2 = 0 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ b'_m = 0 \end{cases} \quad (2.44)$$

temos um novo sistema de dimensão  $n + m$

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t)) \\ b'(t) = 0 \\ x(0) = (x_0, b) \end{cases}, \quad (2.45)$$

em que o vetor de parâmetros  $b$  aparece agora na condição inicial. Dessa forma, voltamos ao caso descrito acima onde somente a condição inicial é fuzzy.

Vale observar que ao acrescentarmos os parâmetros como condição inicial, conforme procedimento indicado acima, aumentamos a dimensão do sistema de modo que a solução da equação 2.45 é dada por

$$\psi_t(x_0, b) = (\varphi_t(x_0, b), b).$$

em que  $\varphi_t(x_0, b)$  é a solução da equação 2.43.

Mizukoshi (MIZUKOSHI et al., 2004) verificou algumas propriedades sobre a estabilidade da solução fuzzy  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)$ . Como estamos no espaço dos números fuzzy, a métrica utilizada é induzida pela métrica de Hausdorff ((BARROS et al., 1997), (MIZUKOSHI et al., 2004)):

A distância entre dois conjuntos  $A$  e  $B \subset R^n$  pela métrica de Hausdorff é dada por:

$$\begin{aligned} d_H(A, B) &= \max\{\sup_{a \in A} \inf_{b \in B} \|a - b\|, \sup_{b \in B} \inf_{a \in A} \|a - b\|\} \\ &= \max\{dist(A, B), dist(B, A)\}. \end{aligned}$$

Dados dois subconjuntos fuzzy  $\hat{a}, \hat{b} \in \mathfrak{F}(R^n)$ , definimos a distância entre  $\hat{a}$  e  $\hat{b}$  pela expressão

$$d_\infty(\hat{a}, \hat{b}) = \sup_{\alpha \in [0,1]} d_H([\hat{a}]^\alpha, [\hat{b}]^\alpha).$$

**Definição 4.** Dizemos que  $\hat{x}_e \in \mathfrak{S}(R^n)$  é um ponto de equilíbrio fuzzy  $\hat{\varphi}_t$  quando

$$\hat{\varphi}_t(\hat{x}_e) = \hat{x}_e$$

para todo  $t \geq 0$ .

Baseado nesta definição e nos conceitos de estabilidade e estabilidade assintótica para pontos de equilíbrio é possível mostrar a seguinte relação entre os pontos de equilíbrio das soluções clássica e fuzzy de uma equação diferencial autônoma, demonstrado em (MIZUKOSHI et al., 2004).

**Teorema 2.2.** Se  $x^*$  é um estado de equilíbrio para (2.33) então  $\chi_{x^*}$  é um estado de equilíbrio para (2.39). Além disso:

1.  $\chi_{x^*}$  é estável para o sistema (2.39) se, e somente se,  $x^*$  é estável para (2.33);
2.  $\chi_{x^*}$  é assintoticamente estável para o sistema (2.39) se, e somente se,  $x^*$  é assintoticamente estável para (2.33);
3.  $\chi_{x^*}$  é instável para o sistema (2.39) se, e somente se,  $x^*$  é instável para (2.33);

Algumas generalizações foram feitas em (CECCONELLO et al., 2010), por exemplo, quando a solução determinística apresenta soluções periódicas, o fluxo fuzzy também apresenta um comportamento periódico.

**Teorema 2.3.** Sejam  $x^* : A \rightarrow R^n$  contínua,  $A \subseteq R^n$ ,  $\hat{x}_0 \in \mathfrak{S}(R^n)$  com  $[\hat{x}_0]^\alpha \subseteq A$  e  $\hat{x}_e = \hat{x}^*(\hat{x}_0)$ . Sob essas condições temos:

1. Se  $\varphi_t(x^*(x)) = x^*(x)$  para todo  $x \in A$ , então  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_e) = \hat{x}_e$  para todo  $t \geq 0$ ;
2. Se  $\varphi_t : R^n \rightarrow R^n$  converge uniformemente, em  $[\hat{x}_0]^0 \subset A$ , para  $x^* : A \rightarrow R^n$  quando  $t \rightarrow \infty$ , então  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)$  converge para  $\hat{x}_e$ .

Quando os parâmetros também são considerados fuzzy então a extensão de Zadeh é aplicado sobre a solução determinística  $\psi_t(x_0, b) = (\varphi_t(x_0, b), b)$  da equação (2.45), no qual  $\varphi_t(x_0, b)$  é a solução determinística da equação (2.43). No entanto, nas mesmas hipóteses do teorema anterior, a extensão de Zadeh  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0, b)$  converge para  $\hat{x}_e = \hat{x}^*(\hat{x}_0, \hat{b})$ .

**Teorema 2.4.** Sejam  $x^* : R^{n+m} \rightarrow R^n$  contínua,  $\hat{x}_0 \in \mathfrak{S}(R^n)$ ,  $\hat{b} \in \mathfrak{S}(R^m)$  e  $\hat{x}_e = \hat{x}^*(\hat{x}_0, \hat{b})$ . Se  $\varphi_t : R^{n+m} \rightarrow R^n$  converge uniformemente, em  $[\hat{x}_0]^0 x[\hat{b}]^0$ , para  $x^* : R^{n+m} \rightarrow R^n$  quando  $t \rightarrow \infty$ , então  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0, \hat{b})$  converge para  $\hat{x}_e$ .

A afirmação a seguir é semelhante ao teorema de Poincaré-Bendixson, para o fluxo fuzzy obtido pela extensão de Zadeh de uma solução determinística.

**Teorema 2.5.** Sejam  $K \subset R^2$  um conjunto compacto e invariante,  $x^*$  o único ponto de equilíbrio em  $K$  e  $\hat{x}_0 \in \mathfrak{S}(R^2)$ . Se  $x^*$  é instável então existe uma única região  $A \subset K$  tal que para  $\hat{x}_0 \in A$ ,  $\hat{\varphi}_t(\hat{x}_0)$  converge para uma órbita periódica fuzzy.



### 2.2.7 Proliferação celular tumoral pós-tratamento - valor incerto das células tumorais iniciais, $\hat{C}_0 = C_f(0) \in \mathfrak{S}(R)$

Vamos considerar o modelo

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) (C_t - \eta) \\ C_f(0) = \hat{C}_0 \in \mathfrak{S}(R), \end{cases} \quad (2.46)$$

em que  $\hat{C}_0$  é o valor impreciso das células cancerígenas que restaram após uma série de controles quimioterápicos e o limiar noético é bem determinado. Seja  $[x_1, x_2] = \text{supp}\hat{C}_0$ , então:

**Caso 1.** Quando  $\eta \notin \text{supp}\hat{C}_0$

1. Se  $x_1 > \eta$ , temos que o fluxo fuzzy  $\hat{\varphi}_t(\hat{C}_0)$  converge assintoticamente para  $\psi_{\{K\}}$ .

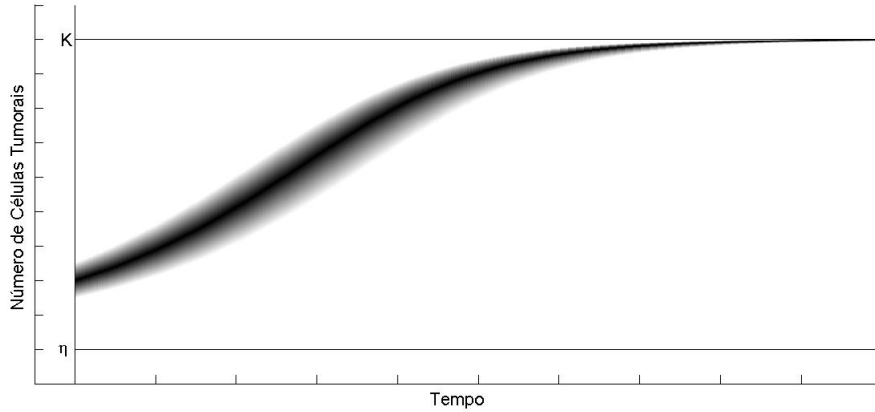
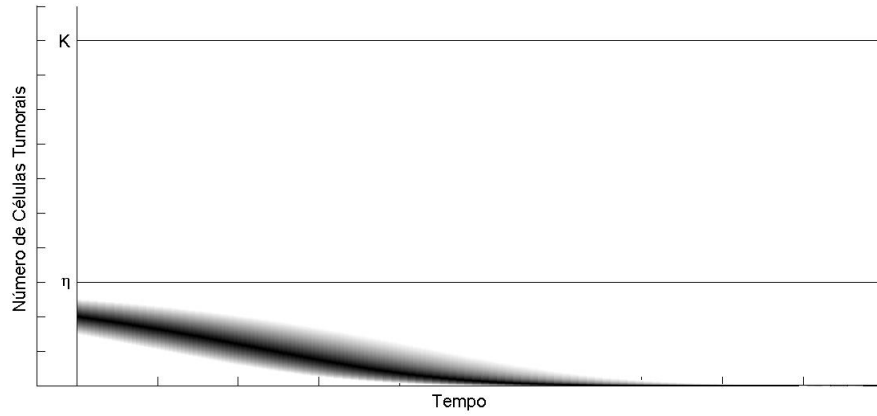
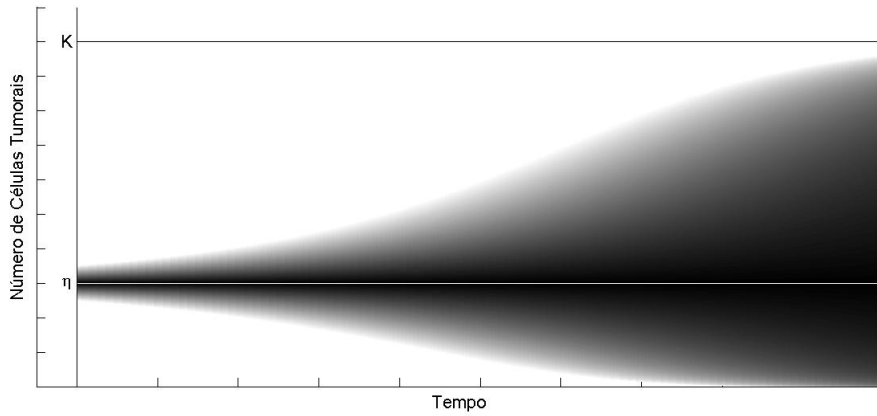


Figura 16 – Exemplo comportamental quando  $x_1 > \eta$ .

2. Se  $x_1 < \eta$ , o fluxo fuzzy  $\hat{\varphi}_t(\hat{C}_0)$  converge assintoticamente para  $\psi_{\{0\}}$ .

Figura 17 – Exemplo comportamental quando  $x_1 < \eta$ .

**Caso 2.** Se  $\eta \in \text{supp}\hat{C}_0$ , ou seja,  $x_1 < \eta < x_2$ , parte do fluxo converge para  $\psi_{\{K\}}$  se  $C_0 \in (\eta, x_2)$  e parte converge para  $\psi_{\{0\}}$  se  $C_0 \in (x_1, \eta)$ .

Figura 18 – Exemplo comportamental quando  $\eta \in \text{supp}\hat{C}_0$ .

Neste caso, a esperança de cura ou não, tem o mesmo grau de confiabilidade do grau de  $\eta \in \hat{C}_0$ .

### 2.2.8 Comportamento celular tumoral pós tratamento com valor incerto do limiar noético $\eta$

Suponhamos que após o tratamento o tumor foi reduzido a  $C_t(0) = C_0$  células. Consideramos que o valor do limiar seja incerto, isto é,  $\eta = \hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R)$ . Neste caso,

consideramos

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) (C_t - \eta) \\ \eta \in \hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R) \quad e \quad C_t(0) = C_0 \in R \end{cases} \quad (2.47)$$

Seja  $[y_1, y_2] = \text{supp}\hat{\eta}$ :

**Caso 1.** Se  $C_0 \notin \text{supp}\hat{\eta}$ , ou seja,  $C_0 > y_2$  ou  $C_0 < y_1$ .

1. Quando  $C_0 > y_2$ , o fluxo fuzzy de 2.47 é dado na figura 19.

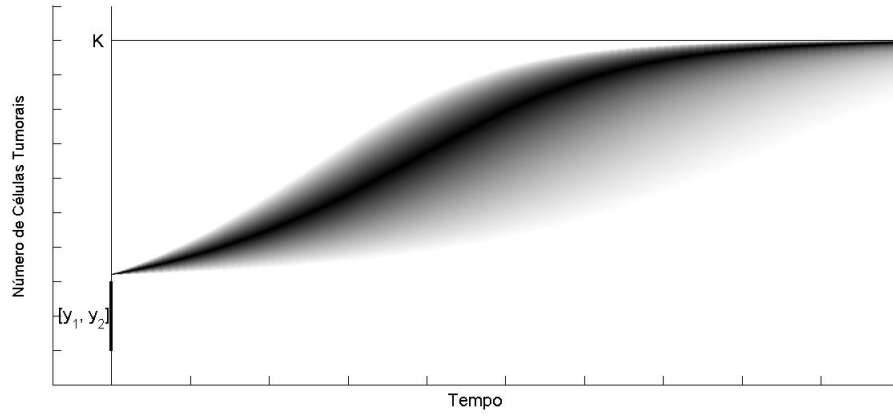


Figura 19 – Exemplo comportamental quando  $C_0 > y_2$ .

2. Quando  $C_0 < y_1$ , a tendência do tumor é se extinguir.

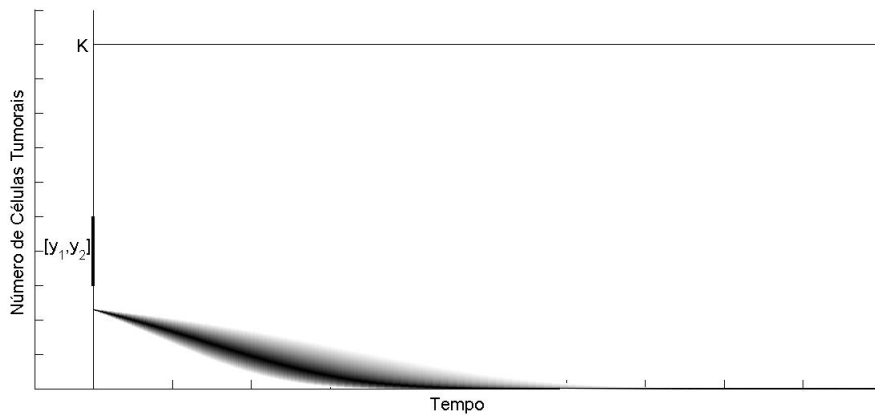


Figura 20 – Exemplo comportamental quando  $C_0 < y_1$ .

**Caso 2.** Se  $C_0 \in \text{supp}\hat{\eta}$ , a tendência do tumor é incerta, sendo que este grau de incerteza é dado pelo grau de pertinência de  $\eta$  a  $\hat{\eta}$ .

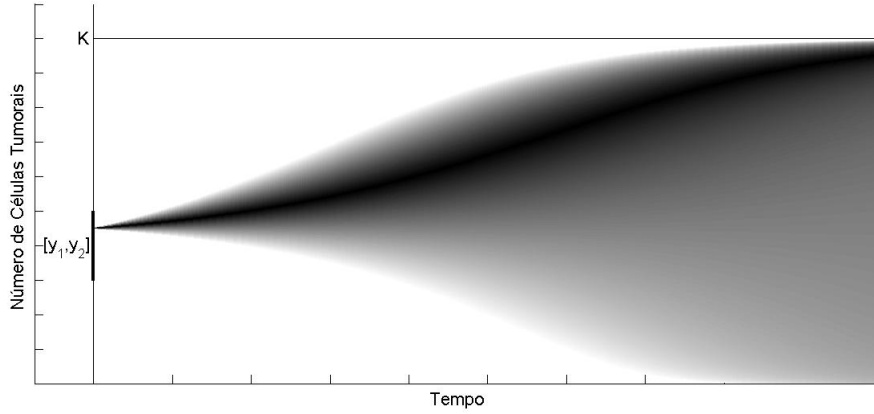


Figura 21 – Exemplo comportamental quando  $C_0 \in \text{supp}\hat{\eta}$ .

### 2.2.9 Proliferação celular tumoral pós-tratamento - valor de incerteza das células tumorais finais $\hat{C}_0 = C_f(0) \in \mathfrak{S}(R)$ e do limiar noético $\hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R)$

Neste caso, consideramos o modelo

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln\left(\frac{K}{C_t}\right) (C_t - \eta) \\ \hat{C}_0 \in \mathfrak{S}(R), \quad \hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R) \end{cases} \quad (2.48)$$

cujo fluxo é a projeção em  $R^2$  do sistema

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln\left(\frac{K}{C_t}\right) (C_t - \eta) \\ \frac{d\eta}{dt} = 0 \\ \widehat{(C_0, \eta_0)} \in \mathfrak{S}(R^2), \quad C_0 \in \text{supp}\hat{C}_0 \quad e \quad \eta_0 \in \text{supp}\hat{\eta} \end{cases} \quad (2.49)$$

Neste caso, o fluxo do sistema 2.49 projetado no plano  $\mathfrak{S}(R^2)$ , é uma composição dos fluxos obtidos em 2.46 e 2.47.

A seguir faremos algumas aplicações de versões modelos fuzzy em pacientes sob diferentes terapias.

### 2.2.10 Limiar Noético Fuzzy - Caso do paciente sob terapia neoadjuvante

A incerteza quanto ao valor de  $\eta$ , da quantidade de NK e T CD8+ atuantes no combate às células tumorais, tornou relevante considerar este número como sendo fuzzy. Acatando os valores de referências já citados anteriormente, adotando o valor médio dessas referências, para  $\eta$ , com grau de pertinência 1, descrevemos o número fuzzy triangular:

$$\hat{\eta} = (2,07 \times 10^6 \quad 4,909 \times 10^6 \quad 7,748 \times 10^6) \quad (2.50)$$

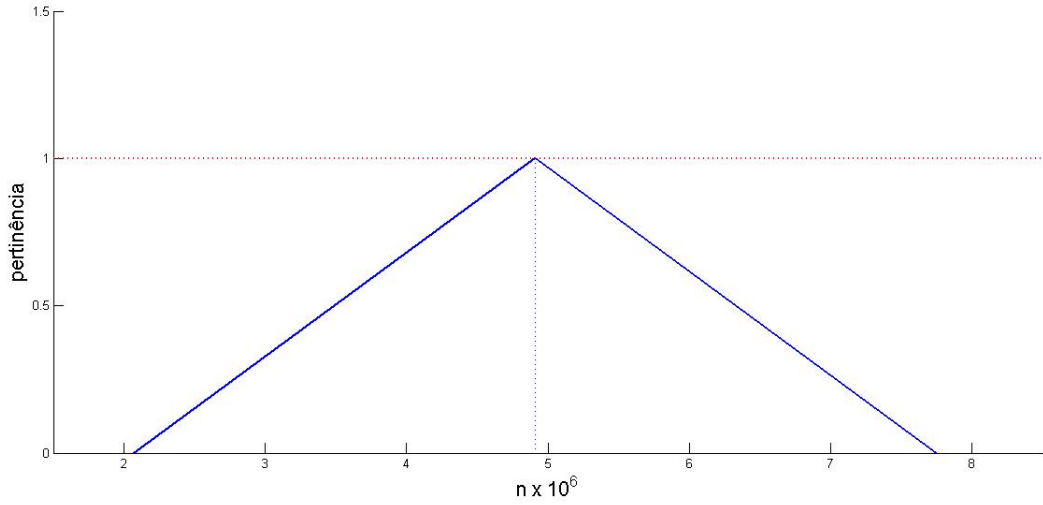


Figura 22 – Número fuzzy  $\hat{\eta}$ , considerando os valores de referência para NK e T CD8+.

Considere os modelos gerais de crescimento tumoral dados por:

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) (C_t - \eta) \\ C(0) = \hat{C}_0 \in \mathfrak{S}(R) \end{cases} \quad (2.51)$$

e

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) (C_t - \eta) \\ \eta = \hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R) \end{cases} . \quad (2.52)$$

Assumindo que  $\gamma = 0,19254$ ,  $K = 10^{12}$  e  $C(0) = 2,17 \times 10^7$ , a equação (2.51) passa a ser escrita como:

$$\frac{dC_t}{dt} = 0,019254 C_t \ln \left( \frac{10^{12}}{C_t} \right) (C_t - \eta) \quad (2.53)$$

com  $\eta \in \hat{\eta} \in \mathfrak{S}(R)$ .

### 2.2.10.1 Caso 1

Consideramos  $\hat{n} = (10^6 \quad 2.10^6 \quad 3.10^6)$ , caso em que existe a possibilidade do paciente estar com valores de NK e T CD8+ abaixo dos valores de referência.

Para facilitar a compreensão do comportamento tumoral diante do um limiar Allee fuzzy, na Figura 24 abordamos apenas alguns valores no suporte de  $\hat{\eta} = (10^6 \quad 2.10^6 \quad 3.10^6)$ , onde é possível verificar o gráfico de cada solução, associada ao  $n$  escolhido, cuja pertinência é herdada deste  $\eta$ . Na Figura 25 é apresentada as projeções

destas soluções e na Figura 26 a projeção do conjunto de soluções associadas a cada  $\eta$  do suporte de  $\hat{\eta}$ , onde a sombra está diretamente ligada à pertinência do  $\eta$ : quanto maior a pertinência, mais escuro fica a projeção da solução determinada pelo  $\eta$  com a pertinência em questão.

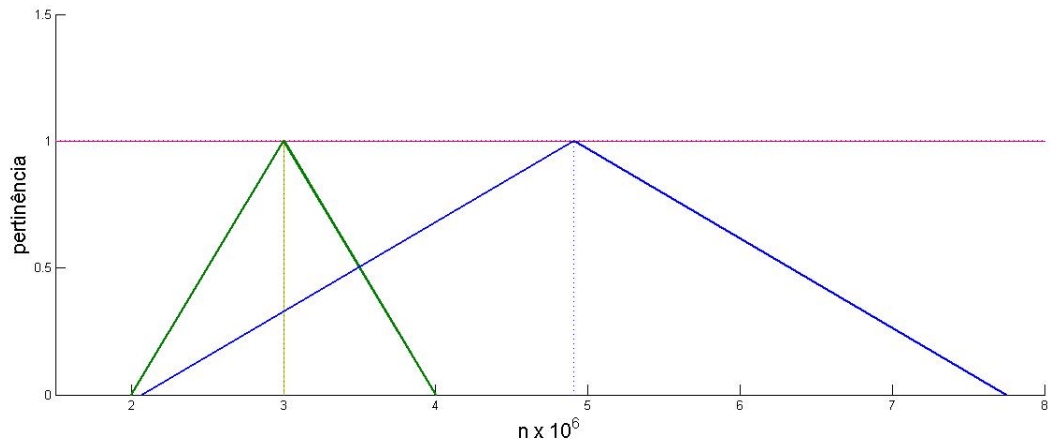


Figura 23 – Número fuzzy  $\hat{\eta}$ , caso 1, versus se considerado os valores de referência para NK e T CD8+.

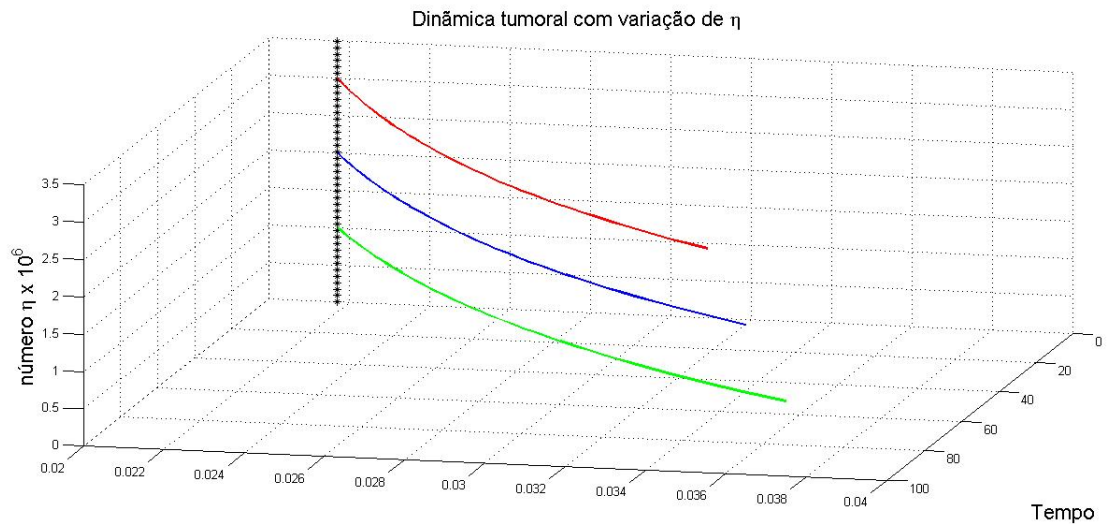


Figura 24 – Dinâmica tumoral, para quando  $\eta$  assume  $10^6$ ,  $2 \times 10^6$  e  $3 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

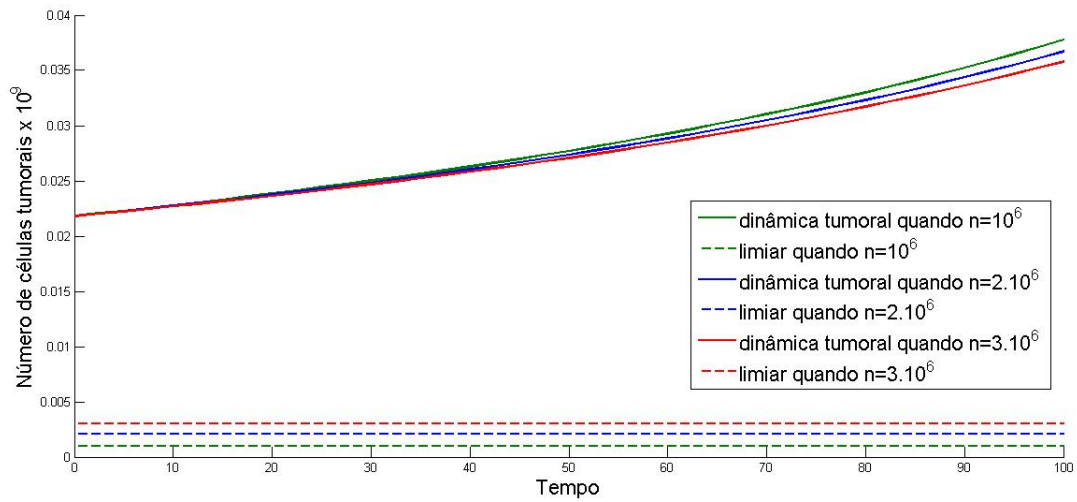


Figura 25 – Projeções da dinâmica tumoral, para quando  $\eta$  assume  $10^6$ ,  $2 \times 10^6$  e  $3 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

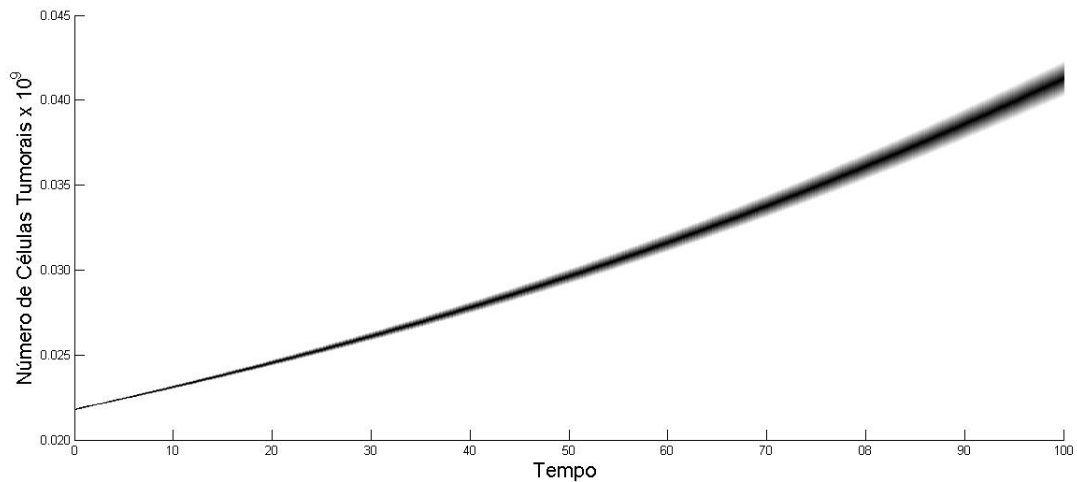


Figura 26 – Projeções das soluções quando  $\hat{\eta} = (10^6 \quad 2 \times 10^6 \quad 3 \times 10^6)$

### 2.2.10.2 Caso 2

Supomos  $\hat{\eta} = (2,5 \times 10^6 \quad 4,5 \times 10^6 \quad 6,5 \times 10^6)$ , caso em que o paciente se enquadra com quantidades de NK e T CD8+ dentro dos valores de referência.

No caso 2, a Figura 28 também aborda apenas alguns valores para  $\eta$ , neste caso pertencentes ao suporte de  $\hat{\eta}$ ,  $2,5 \times 10^6$ ,  $4,5 \times 10^6$  e  $6,5 \times 10^6$ , onde descrevemos o gráfico de cada solução, associada a cada um destes  $n$ , herdando a pertinência dos mesmos.

Na Figura 29 é apresentada as projeções destas soluções e na Figura 30 a projeção do conjunto de soluções associadas a cada  $n$  do suporte de  $\hat{\eta}$ , onde, de forma análoga ao caso anterior, a sombra está diretamente ligada à pertinência do  $\eta$ : quanto maior a pertinência, mais escuro fica a projeção da solução determinada pelo  $n$  com a pertinência em questão.

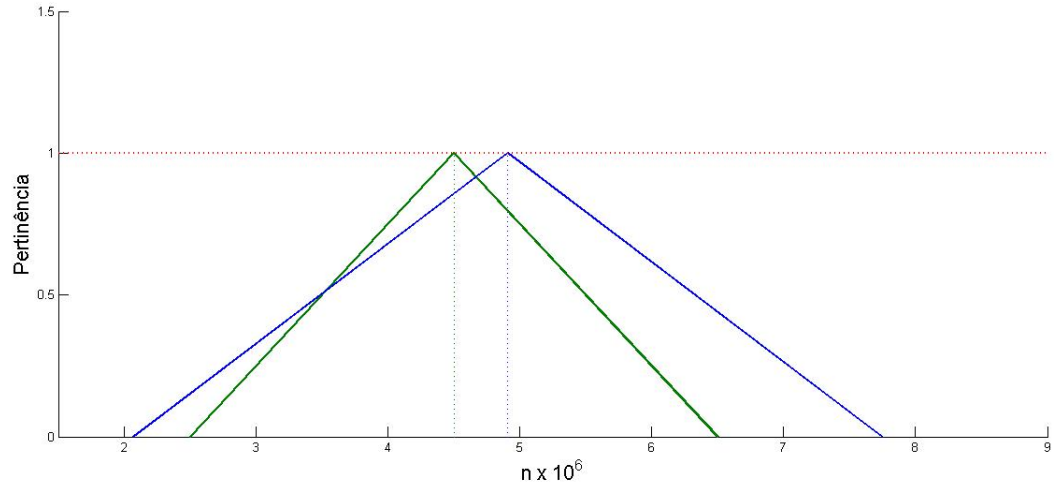


Figura 27 – Número fuzzy  $\hat{\eta}$ , caso 2, quando se considera os valores de referência para NK e T CD8+.

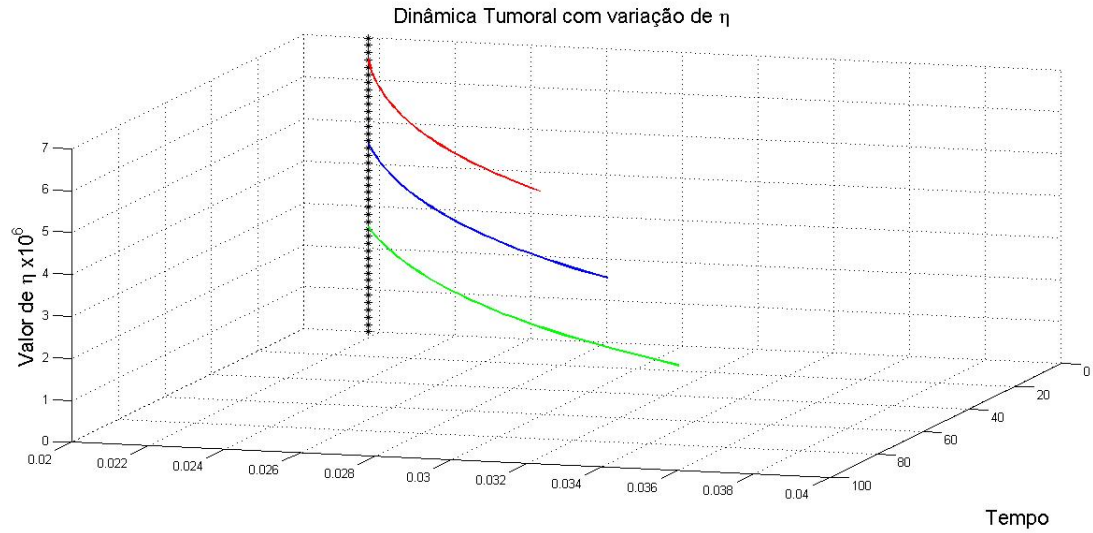


Figura 28 – Dinâmica tumoral, para quando  $\eta$  assume  $2,5 \times 10^6$ ,  $4,5 \times 10^6$  e  $6,5 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.



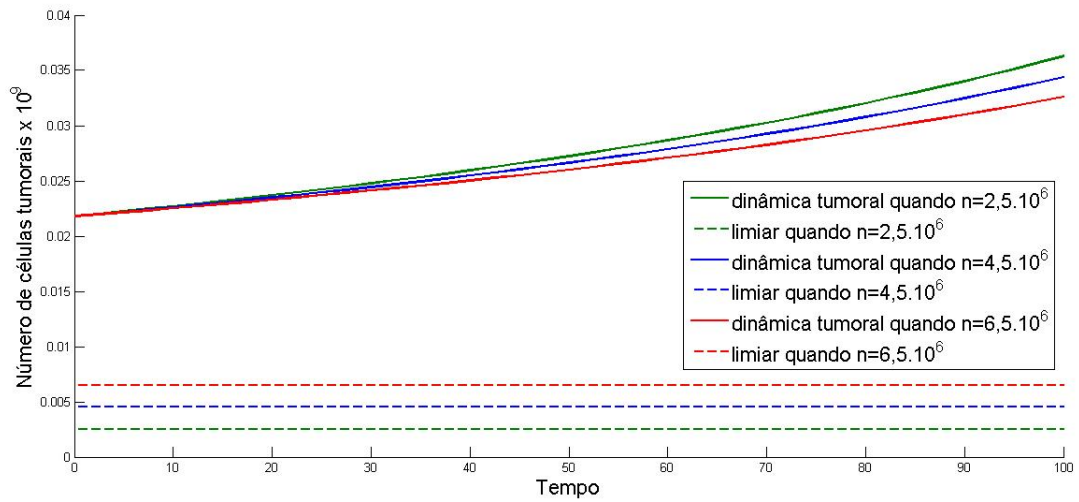


Figura 29 – Projeções da dinâmica tumoral, para quando  $\eta$  assume  $2,5 \times 10^6$ ,  $4,5 \times 10^6$  e  $6,5 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

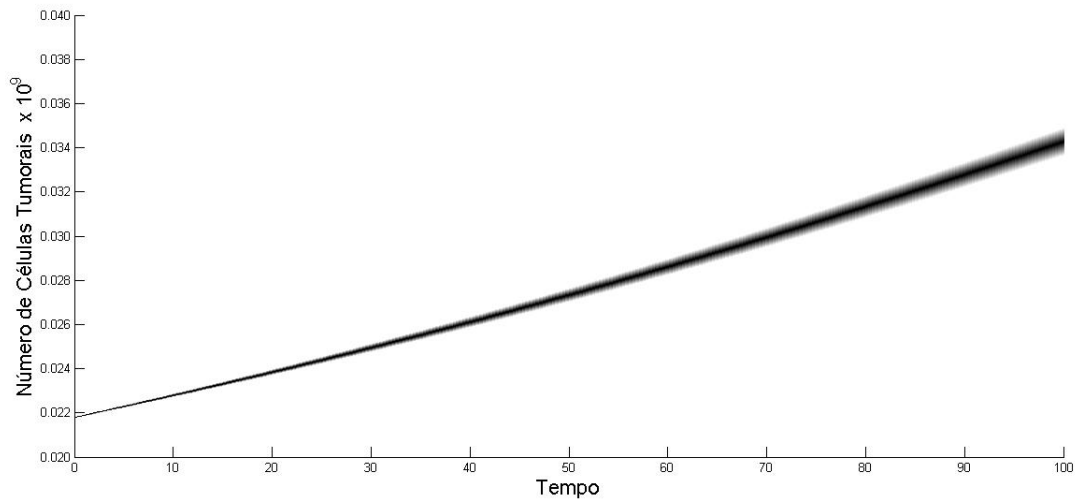


Figura 30 – Projeções das soluções, quando  $\hat{\eta} = (2,5 \times 10^6 \quad 4,5 \times 10^6 \quad 6,5 \times 10^6)$ .

### 2.2.10.3 Caso 3

Optamos por  $\hat{\eta} = (15 \times 10^6 \quad 20 \times 10^6 \quad 25 \times 10^6)$ , caso em que há possibilidade do paciente apresentar valores para  $\eta$  acima dos valores de referência.

No caso 3, a Figura 32 considera os valores  $15 \times 10^6$ ,  $20 \times 10^6$ ,  $21,8 \times 10^6$  e  $25 \times 10^6$  para  $\eta$ , representando o gráfico de cada solução, associada a cada um destes  $\eta$ , herdando a pertinência dos mesmos. A Figura 33 mostra as projeções destas soluções e na

Figura 34 a projeção do conjunto de soluções associadas a cada  $\eta$  do suporte de  $\hat{\eta}$ , onde a sombra também está diretamente ligada à pertinência do  $\eta$ : quanto maior a pertinência, mais escuro fica a projeção da solução determinada pelo  $\eta$  com a pertinência em questão.

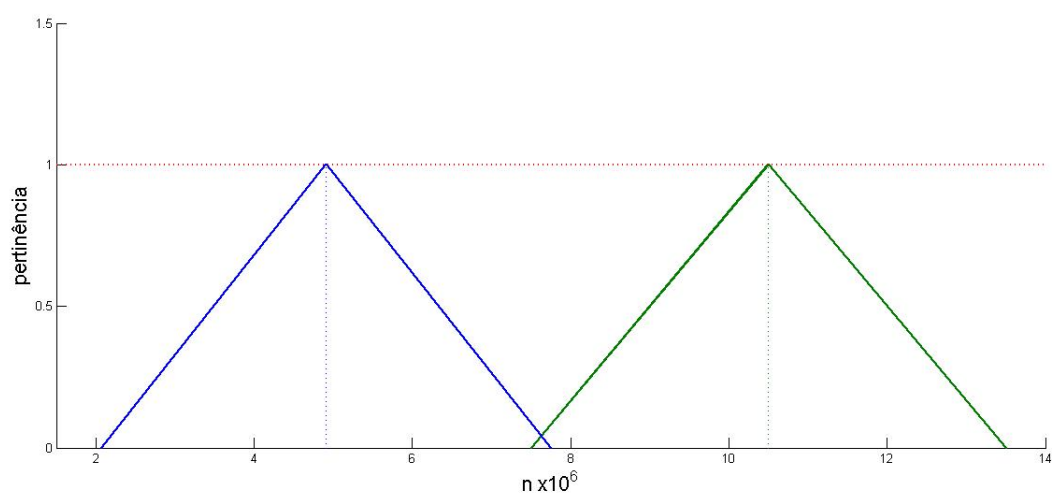


Figura 31 – Número fuzzy  $\hat{\eta}$ , caso 3, quando se considera os valores de referência para NK e T CD8+.

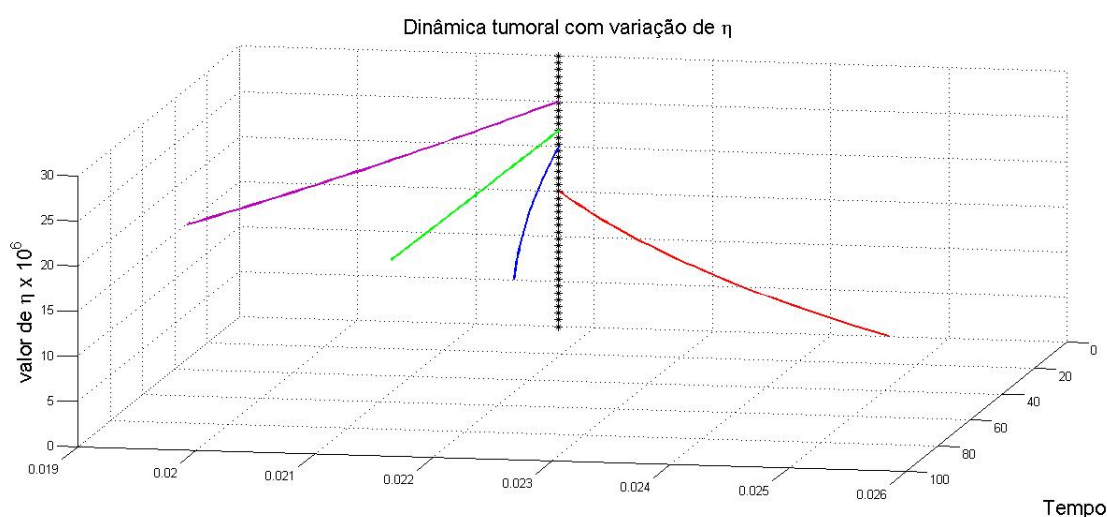


Figura 32 – Dinâmica tumoral, para quando  $\eta$  assume  $15 \times 10^6$ ,  $20 \times 10^6$ ,  $21,8 \times 10^6$  e  $25 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

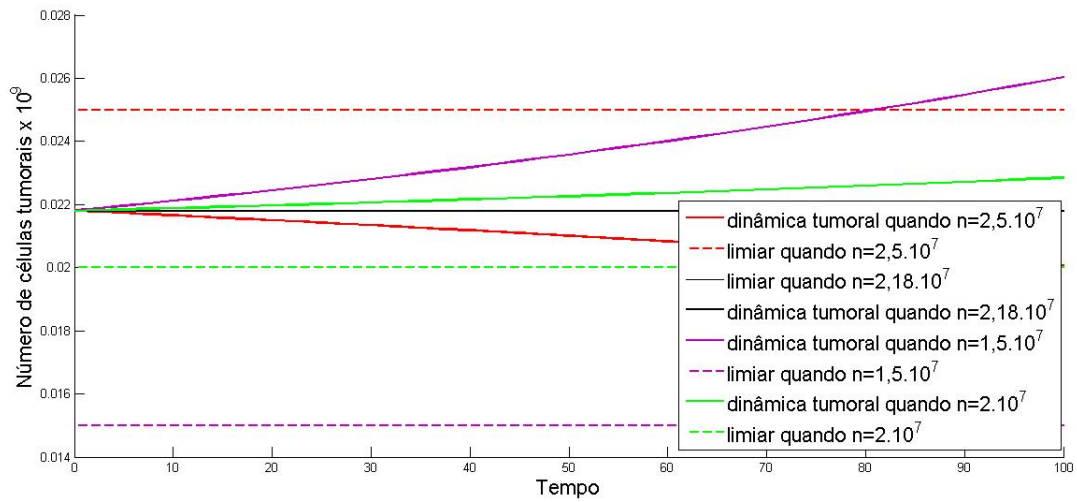


Figura 33 – Projeções da dinâmica tumoral para quando  $\eta$  assume  $15 \times 10^6$ ,  $20 \times 10^6$ ,  $21,8 \times 10^6$  e  $25 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

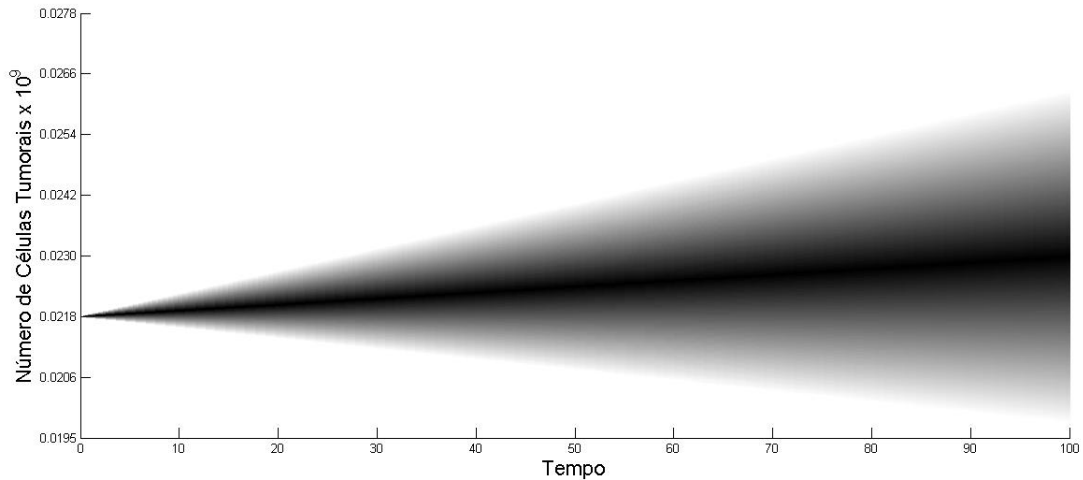


Figura 34 – Projeções das soluções para  $\hat{\eta} = (15 \times 10^6 \quad 20 \times 10^6 \quad 25 \times 10^6)$ .

### 2.2.11 Paciente com terapia adjuvante

Consideramos um paciente com estado clínico inicial equivalente ao Paciente 1, ou seja, diagnosticado em estágio 3, possuindo  $10^{10}$  células tumorais. Neste segundo paciente será também cogitado um tratamento com quimioterapia primária, 4 ciclos, com intervalo de 21 dias para recuperação das células "boas" e efeito quimioterápico pontual. No entanto, será simulado uma resposta inferior ao tratamento do primeiro paciente (onde

ocorria uma destruição tumoral de 24%, a cada aplicação), ocorrendo uma destruição de 18% do tumor sólido e uma recuperação tumoral, a cada intervalo, descrita por:

$$C_t(t) = 10^{12} e^{e^{-0,019254t} \ln\left(\frac{1}{10^{12}}\right)}. \quad (2.54)$$

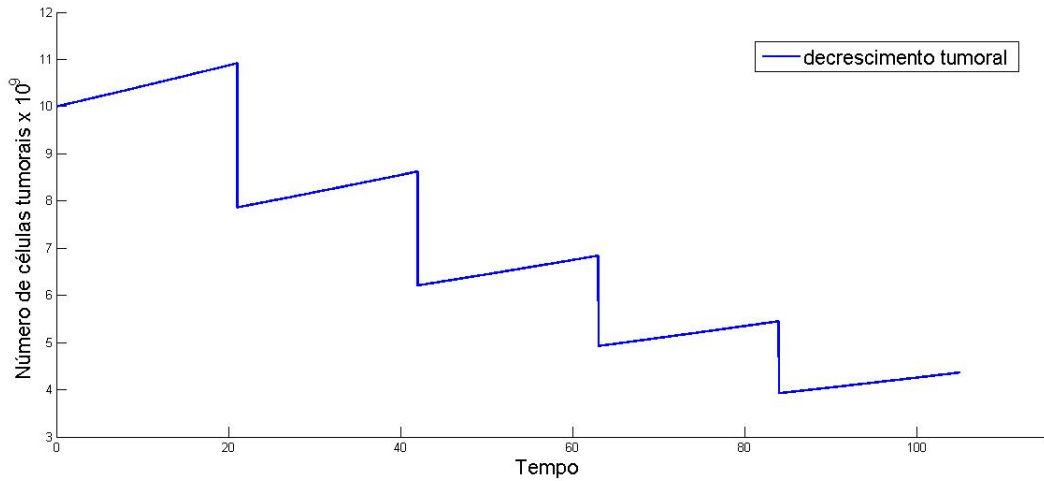


Figura 35 – Proliferação celular tumoral após 4 aplicações de quimioterapia. No final do tratamento haviam  $4,3606 \times 10^9$  células tumorais.

Observa-se, pela Figura 35, que houve um decréscimo do número de células neoplásicas de aproximadamente 56% do número de células tumorais do início do tratamento. Assim como no primeiro caso, neste momento é avaliado uma possível cirurgia e neste caso, simulamos a possibilidade de realizar-la (caracterizando como tratamento adjuvante). Neste momento é retirado todo o tumor sólido visível. No entanto, como já abordado em outros momentos, será suposto que tenha-se um valor remanescente de  $5 \times 10^7$  células tumorais, invisíveis ao olho humano. Pelo protocolo oncológico, após a retirada de um tumor sólido, mesmo que exames não detectem presença neoplásica, é realizado mais ciclo quimioterápicos com o propósito de eliminar estas possíveis células tumorais remanescentes. Desta maneira, será considerado uma continuidade do tratamento com mais 10 ciclos quimioterápicos.

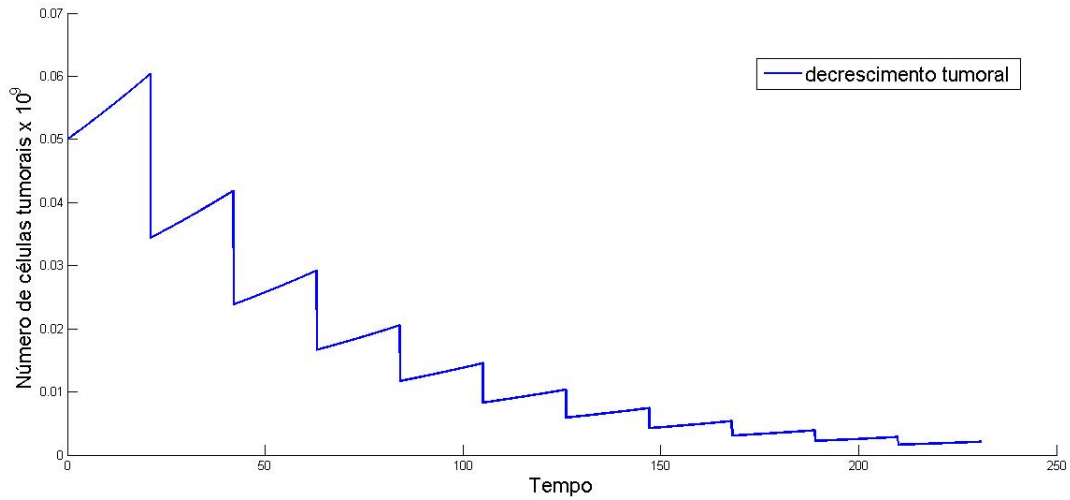


Figura 36 – Proliferação celular tumoral após o acréscimo de mais 10 aplicações de quimioterapia. O paciente finalizou este ciclo com  $0,0021 \times 10^9$  células tumorais.

Note que, pela Figura 36, com o tratamento adjuvante, fazendo a aplicação de mais 10 ciclos de quimioterapias após a cirurgia, considerando uma destruição tumoral permanente de 18%, a cada ciclo, houve uma redução à  $2,1 \times 10^6$  células cancerígenas, contra  $2,18 \times 10^7$  do primeiro paciente. Neste momento, mesmo que o paciente 2 tenha uma destruição tumoral inferior ao paciente 1, já se pode comprovar que o tratamento Adjuvante tem melhores resultados equiparado ao tratamento Neoadjuvante, o que já se é esperado, diante de dados e evidências oncológicas.

Análogo ao estudo anterior, neste momento, com a ausência neoplásica em exames de controle, o tratamento é finalizado e o paciente passa a ser monitorado temporariamente, com um intuito de prevenção a uma recidiva. Assim, é introduzido o efeito Allee para explicar o comportamento tumoral, com a atuação das células NK e T CD8+, perante uma possível cura ou ressurgimento da doença.

A equação (2.31), também será usada para este estudo:

$$\frac{dC_t}{dt} = 0,019254C_t \ln \left( \frac{10^{12}}{C_t} \right) (C_t - \eta) = f(C_t) \quad (2.55)$$

em que o diferencial ocorrerá no valor inicial, pós-tratamento, aqui dado por  $C_0 = 2,1 \times 10^6$ .

Semelhante ao primeiro paciente, conjecturando uma debilitação do segundo paciente, apresentando um sistema imunológico atuante com  $10^6$  células ativas combatentes, abaixo da faixa de referência, a equação que irá descrever a dinâmica tumoral, após o tratamento é dada por:

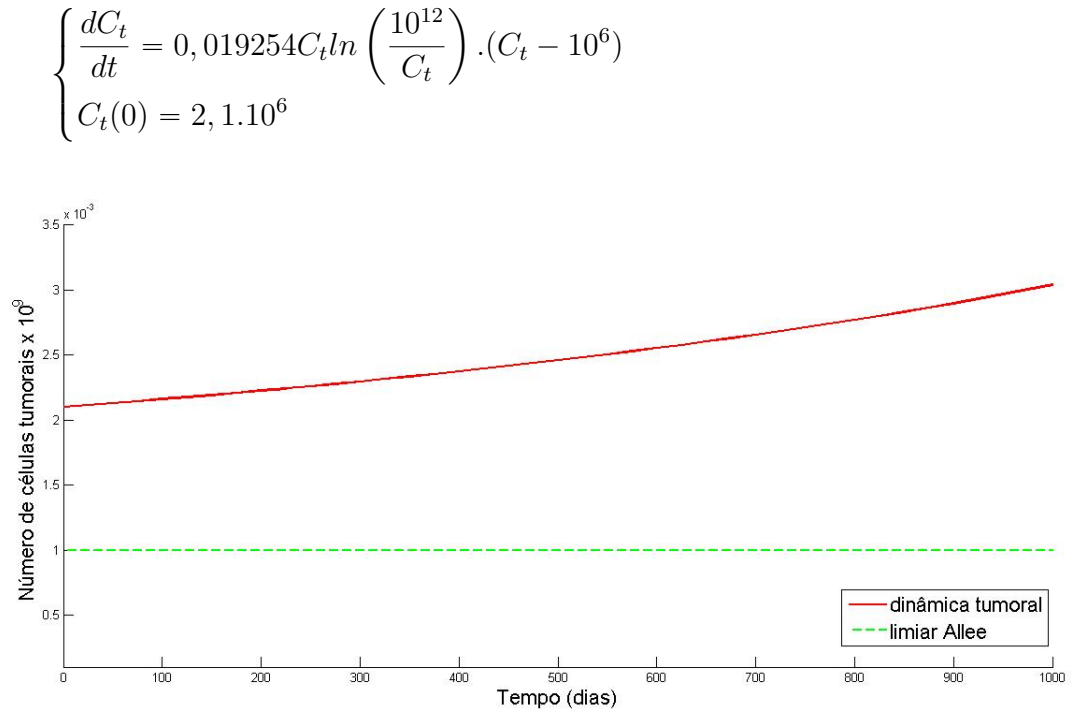


Figura 37 – Dinâmica tumoral após finalização do tratamento. Observa-se que, as células NK e T CD8+ não foram suficientes para combater a tumorais e estas voltaram a crescer.

Pela Figura 37 o número de células combatentes às cancerígenas não foi suficiente para exterminá-las, ocorrendo o ressurgimento da doença.

Imaginamos então que, semelhante ao paciente 1, este usufruiu da medicina integrativa com uma alimentação balanceada, meditação, acupuntura, mindfulness, massagem, entre outros, obtendo uma atuação das células NK e T CD8+ diferenciadas, levando a uma atuação de  $5 \times 10^7$  células combatentes. O problema passa a ser definido por:

$$\begin{cases} \frac{dC_t}{dt} = 0,019254C_t \ln\left(\frac{10^{12}}{C_t}\right) (C_t - 5 \times 10^7) \\ C_t(0) = 2,1 \times 10^6 \end{cases}$$

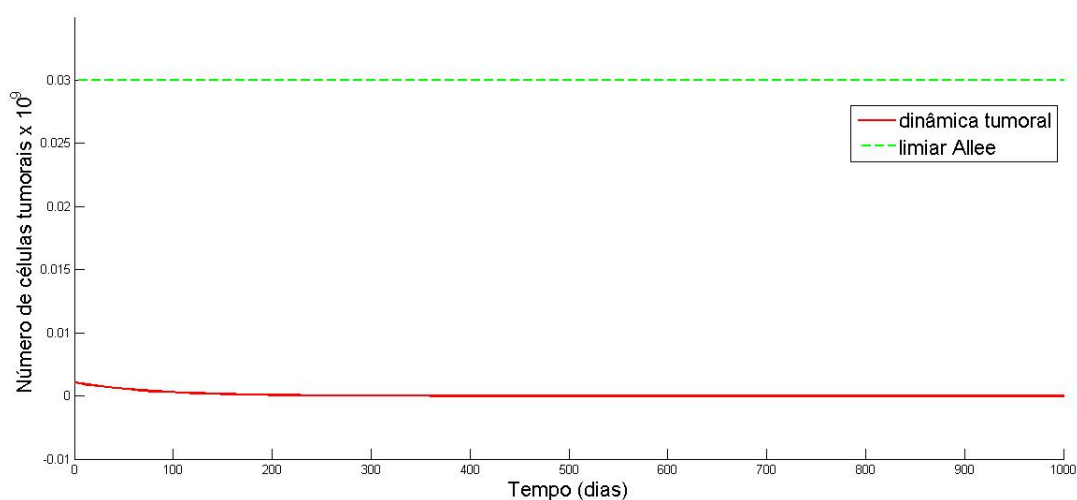


Figura 38 – Dinâmica tumoral após finalização do tratamento, onde as células NK e T CD8+ foram suficientes para combater a tumorais e estas continuaram decrescendo, tendendo à zero, levando à cura.

Com isso, visualizando a Figura 38 é possível verificar, que mais uma vez, o sistema imunológico fortalecido, com uma boa atuação no combate à neoplasia, leva a extinção das células tumorais, proporcionando a cura.

Fazendo uma relação entre a conduta tumoral, nos pacientes 1 e 2, notamos pela Figura 39 que o número de células tumorais do paciente 2, submetido ao tratamento adjuvante, tendeu a zero mais rápido, o que significa que, mesmo com a mesma quantidade de ciclos de quimioterapias e o mesmo número de células atuantes, como as NK e T CD8+, a cura ocorreu primeiro a este paciente.

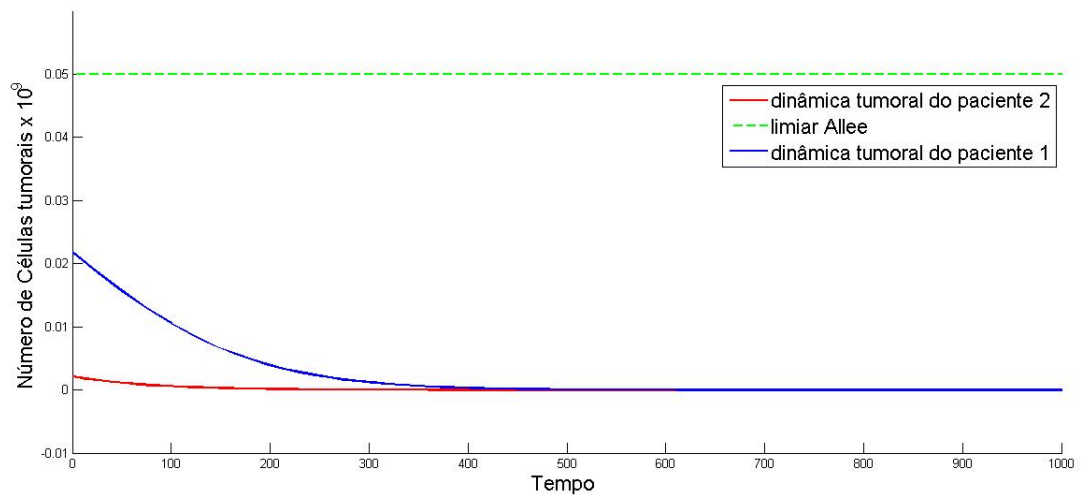


Figura 39 – Com o mesmo número de células NK e T CD8+ atuantes, compara-se o comportamento tumoral e a velocidade com que ele decresce, no paciente 1 e 2.

Por outro lado, supondo o mesmo grau de fragilidade dos pacientes, onde o número de células exterminadoras é o mesmo,  $10^6$  células, observamos, pela Figura 40, que as células tumorais do paciente 1 voltou a crescer com maior velocidade, o que nos levou a conclusão de que, o paciente submetido ao tratamento neoadjuvante, nestas condições, teve a recidiva da doença num tempo menor.

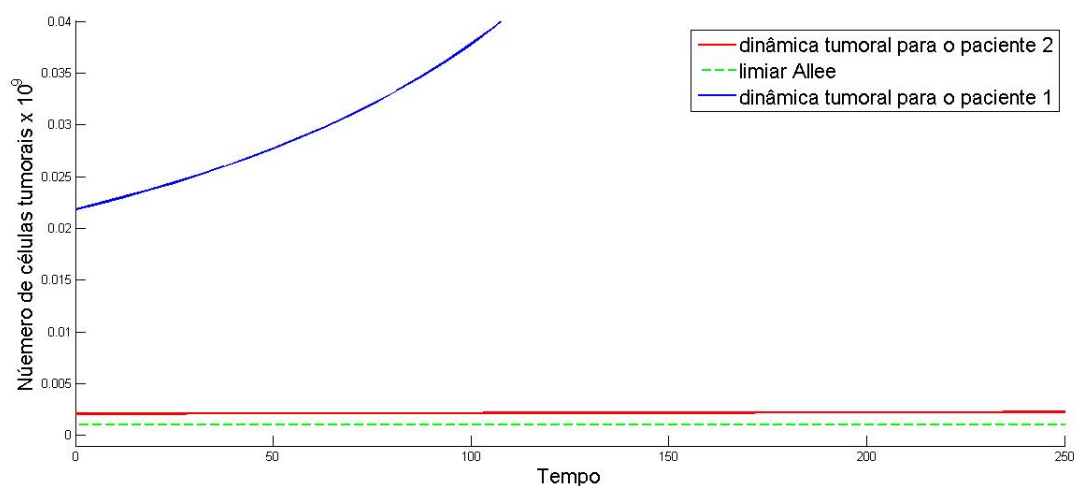


Figura 40 – Com o mesmo número de células NK e T CD8+ atuantes, compara-se o comportamento tumoral e a velocidade com que ele cresce, tendendo a zero, no paciente 1 e 2.



### 2.2.12 Limiar noético fuzzy - Caso paciente em tratamento adjuvante

A imprecisão no limiar segue para o paciente 2. Assim, abordamos o modelo que define o dinâmica tumoral pós tratamento com o limiar fuzzy. O número fuzzy considerado é o mesmo:

$$\hat{\eta} = (2,07 \times 10^6 \quad 4,909 \times 10^6 \quad 7,748 \times 10^6) \quad (2.56)$$

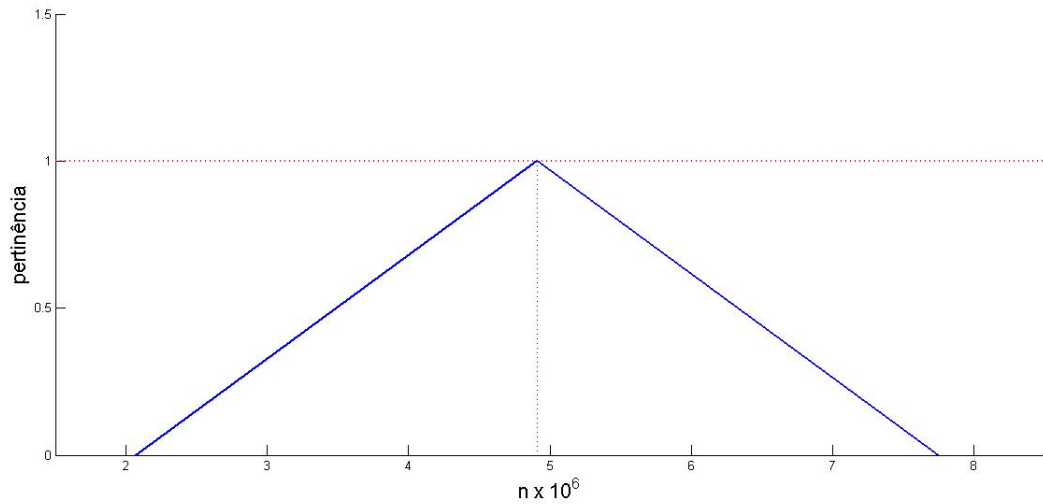


Figura 41 – Número fuzzy  $\hat{\eta}$ , considerando os valores de referência para NK e T CD8+.

A equação (2.31) é reescrita como:

$$\frac{dC_t}{dt} = 0,019254 C_t \ln \left( \frac{10^{12}}{C_t} \right) (C_t - \hat{n}) \quad (2.57)$$

com condição inicial  $C_0 = 2,1 \text{ times } 10^6 \in$ .

Analizamos então os três casos abordados para o paciente 1:

#### 2.2.12.1 Caso 1

Seja  $\hat{\eta} = (10^6 \quad 2 \times 10^6 \quad 3 \times 10^6)$ , onde existe a possibilidade do paciente 2 estar com valores de NK e T CD8+ abaixo dos valores de referência.

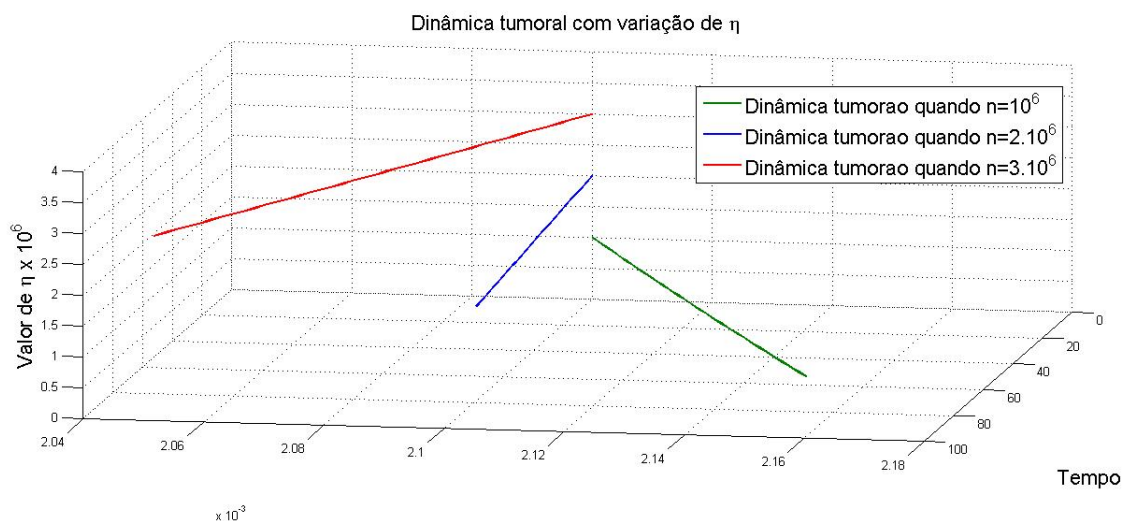


Figura 42 – Proliferação celular tumoral quando  $\eta$  assume  $10^6$ ,  $2 \times 10^6$  e  $3 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $n$  considerado.

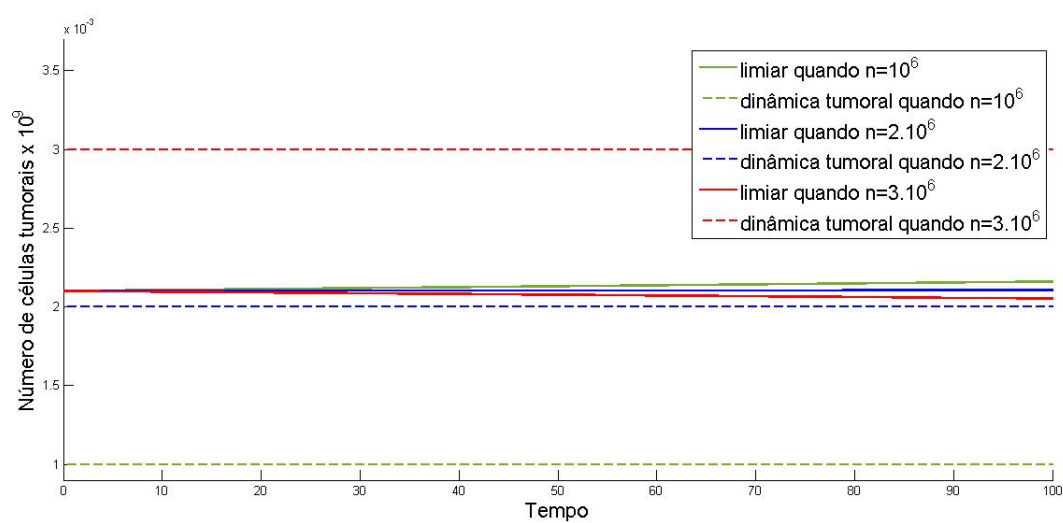


Figura 43 – Projeções das soluções quando  $\eta$  for  $10^6$ ,  $2 \times 10^6$  e  $3 \times 10^6$ .

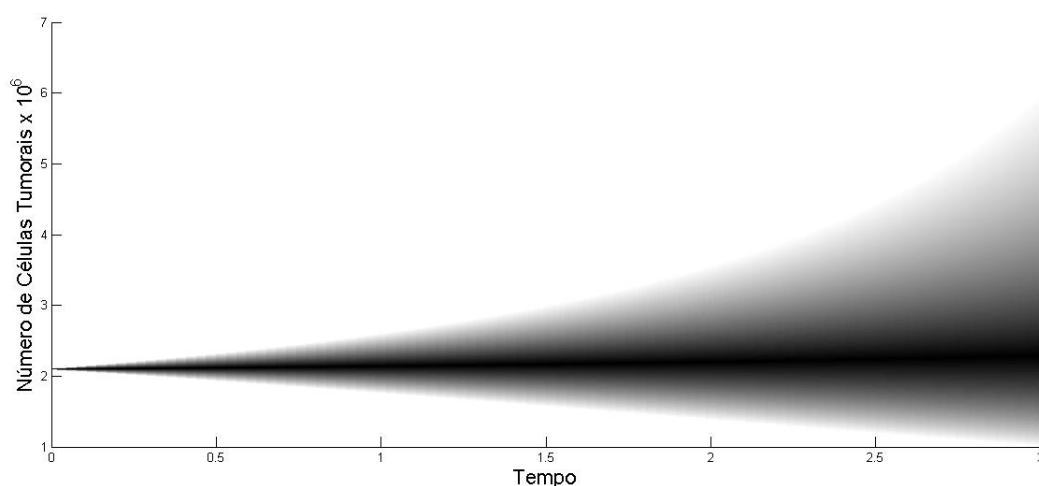


Figura 44 – Projeções das soluções, para  $\hat{\eta} = (10^6 \quad 2 \times 10^6 \quad 3 \times 10^6)$ .

### 2.2.12.2 Caso 2

Consideramos  $\hat{\eta} = (2,5 \times 10^6 \quad 4,5 \times 10^6 \quad 6,5 \times 10^6)$ , onde o paciente se enquadra com quantidades de NK e T CD8+ dentro dos valores de referência.

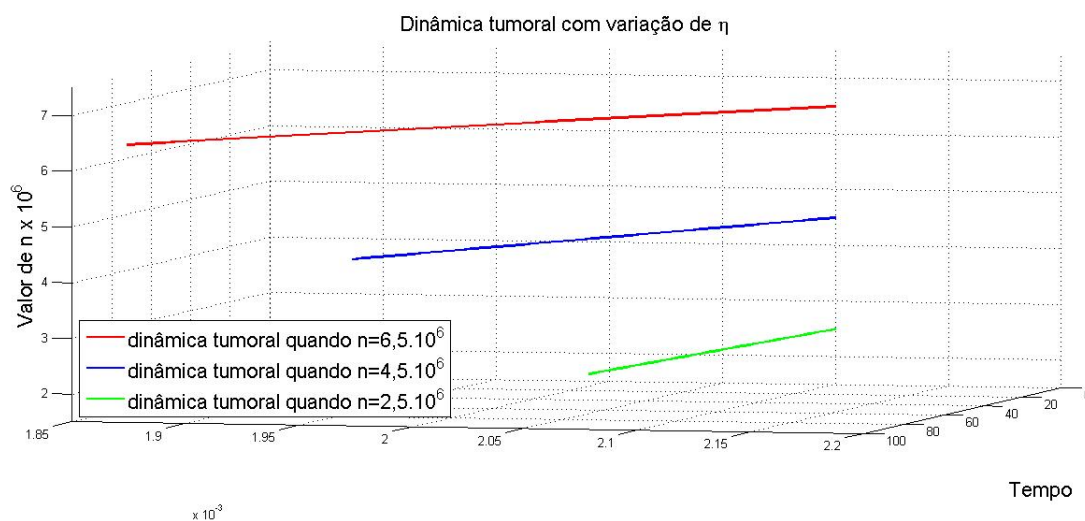


Figura 45 – Proliferação celular tumoral para quando  $\eta$  assume  $2,5 \times 10^6$ ,  $4,5 \times 10^6$  e  $6,5 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

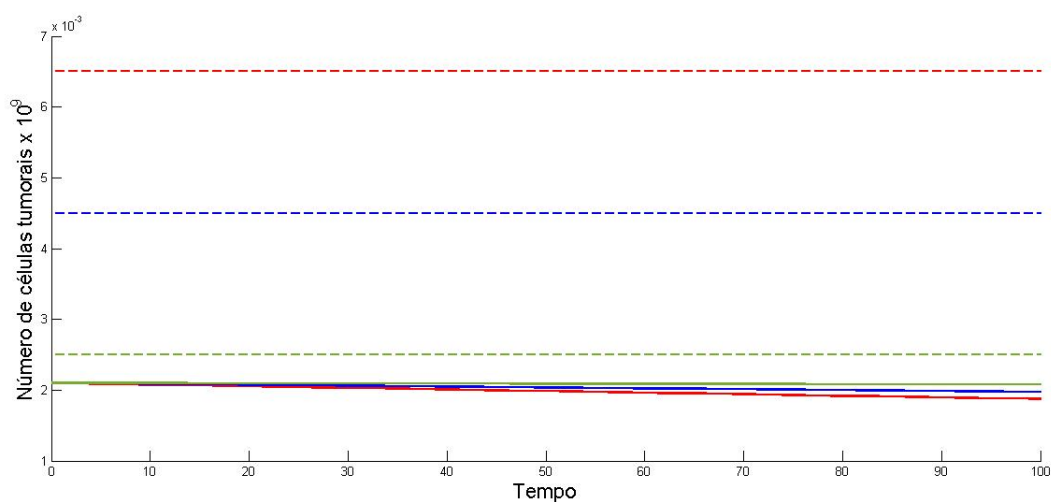


Figura 46 – Projeções das soluções quando  $\eta$  assume  $2,5 \times 10^6$ ,  $4,5 \times 10^6$  e  $6,5 \times 10^6$ .

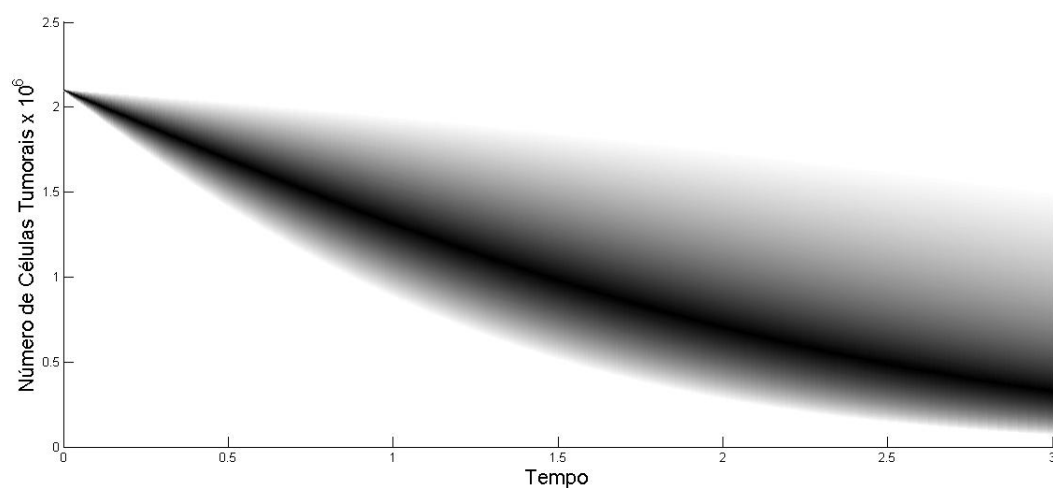


Figura 47 – Projeções das soluções quando  $\hat{\eta} = (2,5 \cdot 10^6 \quad 4,5 \cdot 10^6 \quad 6,5 \cdot 10^6)$ .

### 2.2.12.3 Caso 3

Optamos por  $\hat{\eta} = (15 \cdot 10^6 \quad 20 \cdot 10^6 \quad 25 \cdot 10^6)$ , caso em que há possibilidade do paciente apresentar valores para  $\eta$  acima dos valores de referência.

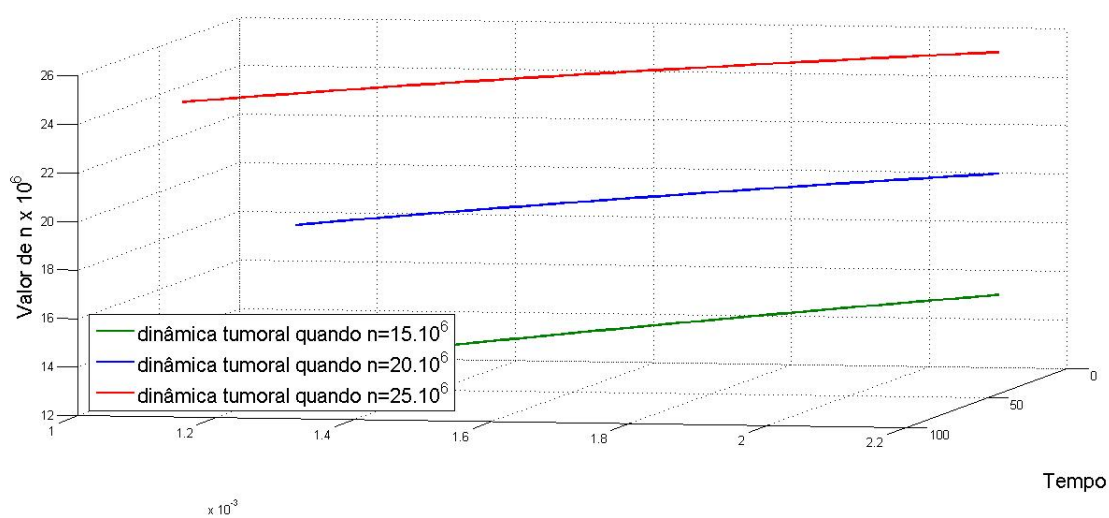


Figura 48 – Proliferação celular para quando  $\eta$  assume  $15 \times 10^6$ ,  $20 \times 10^6$ ,  $21,8 \times 10^6$  e  $25 \times 10^6$ , herdando a pertinência de cada  $\eta$  considerado.

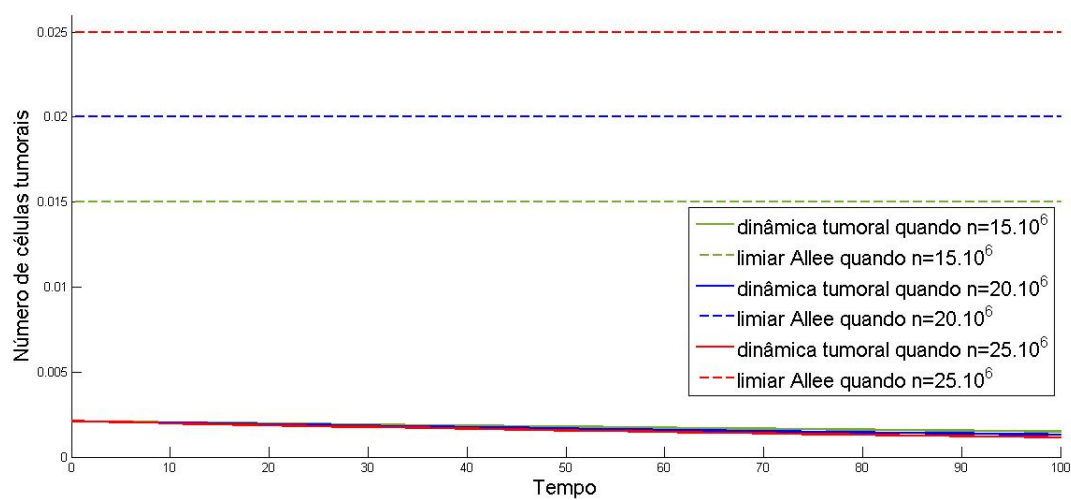


Figura 49 – Projeções das soluções para  $n$  igual a  $15 \times 10^6$ ,  $20 \times 10^6$ ,  $21,8 \times 10^6$  e  $25 \times 10^6$ .

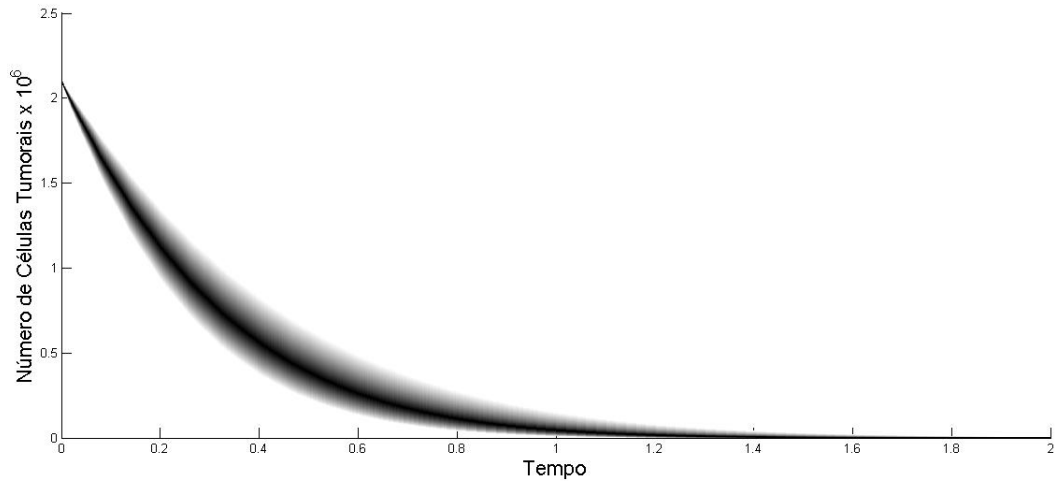


Figura 50 – Projeções das soluções quando  $\hat{n} = (15 \times 10^6 \quad 20 \times 10^6 \quad 25 \times 10^6)$ .

Observamos que os modelos utilizados até agora são relacionados com o modelo de Gompertz. Entretanto se tomássemos algum outro modelo condizente para a dinâmica celular, teríamos resultados semelhantes, como podemos ver na próxima seção:

## 2.3 Proliferação celular tumoral via B.L.R $\times$ Gompertz

Uma vez que o modelo B.L.R, definido em (1.3.5), trata a dinâmica tumoral via massa tumoral e o modelo de Gompertz via número de células tumorais, é necessário unificar as unidades de medidas para que seja possível comparar e analisar o estudo noético neste segundo modelo.

Recordando a Figura 3, sabemos que 1 célula tumoral equivale a  $1\mu\text{g}$ ,  $10^9$  células tumorais à  $1\text{g}$  e a capacidade de suporte de  $10^{12}$  células consiste de  $1\text{kg}$  de massa tumoral. Desta maneira, o problema de Gompertz abordado no Capítulo 2 pode ser reescrito por:

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t \ln \left( \frac{K}{C_t} \right) \quad (2.58)$$

com  $C_t(0) = 1\mu\text{g} = 0.000001\text{g}$  e  $C_t$  determinando a massa tumoral no tempo  $t$  e  $K = 1000\text{g}$ .

De maneira equivalente obtemos a dinâmica tumoral descrita por:

$$C_t(t) = 10^3 e^{-20,723e^{-0,0153t}} \quad (2.59)$$

Além disso, no estudo feito em (1.3.5), os dados foram extraídos de ratos com câncer de mama. Reanalizando os parâmetros para humanos, de acordo com informações relatadas no Capítulo 2, teremos a equação

$$\frac{dC_t}{dt} = \gamma C_t(1 - y), \quad (2.60)$$

em que

$$\frac{dy}{dt} = -ay \ln(y) \quad (2.61)$$

com solução:

$$C_t(t) = C_0 e^{\gamma t - \gamma \int_0^t y d\tau} \quad (2.62)$$

com  $a = 0,0186$ ,  $c = -4,605$  e  $\gamma = 0,0609$ , obtendo solução:

$$C_t(t) = 0,000001 e^{0,0609t - 0,0609 \int_0^t e^{(-4,605e^{(-0,0186t)})} d\tau} \quad (2.63)$$

Assim, comparando a proliferação celular tumoral via modelo B.L.R. com o modelo de Gompertz obtemos a Figura 51.

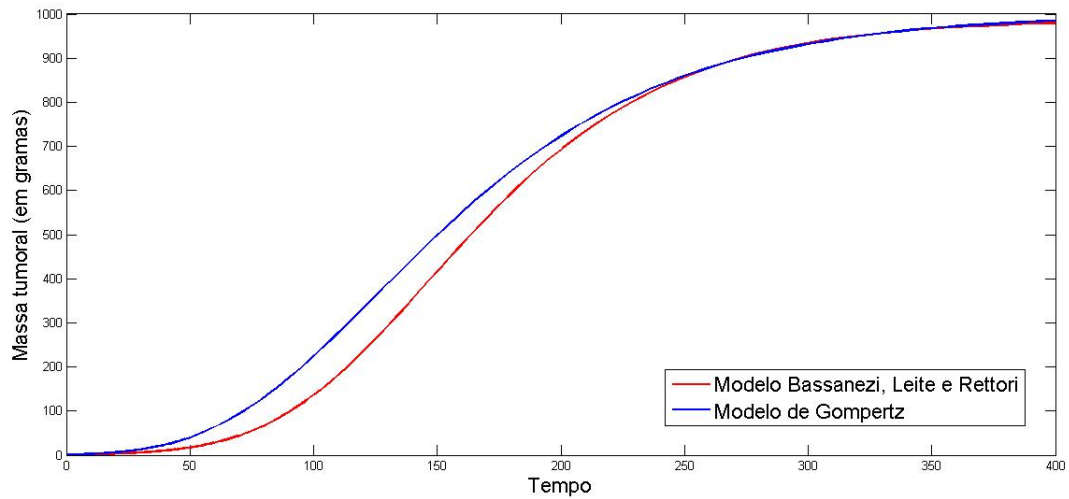
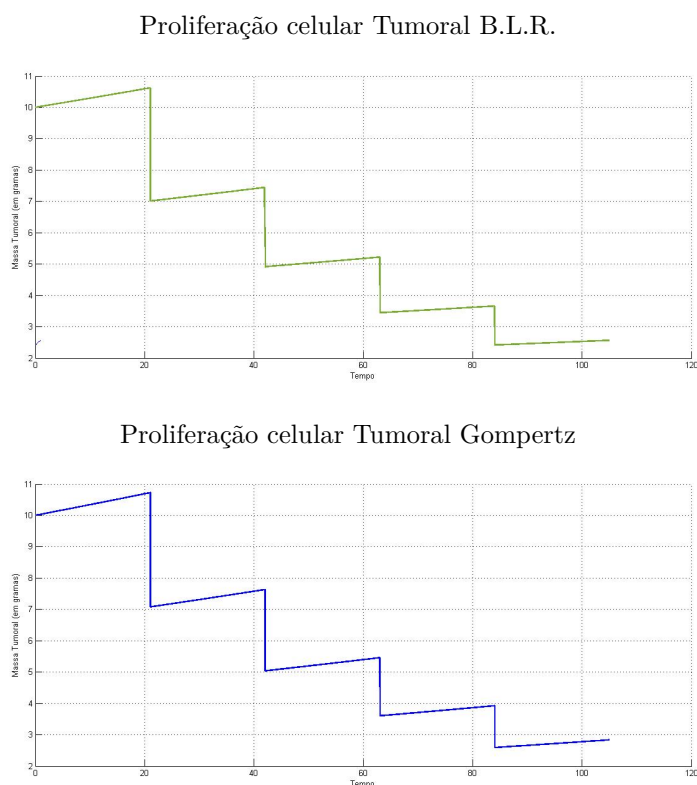


Figura 51 – Proliferação celular tumoral, sem tratamento, via Modelo de B.L.R. × Modelo de Gompertz

Observamos que o comportamento das dinâmicas são semelhantes e desta forma, reavaliando o caso do paciente com tratamento neoadjuvante, teremos os resultados ilustrados na Figura 52.

Figura 52 – Modelo B.L.R.  $\times$  Gompertz

Observamos que, ao final de quatro aplicações quimioterápicas, com a mesma taxa de destruição, no modelo de Bassanezi, Leite Rettori, o paciente encerrou com 2,5647g, enquanto que no modelo de Gompertz, o paciente encerrou com 2,8344g de massa tumoral

Desta maneira é possível deduzir que toda a dinâmica, com a continuação do tratamento quimioterápico, do desempenho pós tratamento ou até mesmo no tratamento Adjuvante atuará de maneira semelhante nos modelos analisados.

## 2.4 Conclusão

Através da análise comportamental dos pacientes 1 e 2, notamos que a escolha do tratamento, seja neoadjuvante ou adjuvante é bastante relevante. Isto pode ser consolidado quando, nos tratamentos atuais, a medicina ainda considera a possível cura apenas em casos adjuvantes, salvo exceções. Mesmo considerando, a cada aplicação, uma redução tumoral inferior no paciente 2, verificamos os melhores resultados para este, quando comparado ao paciente 1. Um segundo ponto que deve ser ressaltado é a interferência do sistema imune, através das células NK e T CD8+ no confronto com as células cancerígenas. Ficou claro que, quando estas são estimuladas com tratamentos integrativos, a resposta, principalmente no final do tratamento, será positiva. Assim, o quadro ideal é quando possível conciliar um tratamento adjuvante ao tratamento integrativo.



Além disso, conseguimos, com o comparativo entre os modelos de Gompertz e B.L.R. verificar que, uma vez que o modelo descreve o comportamento tumoral de forma satisfatória aos dados levantados, este nos levará a conclusões semelhantes à outros modelos com mesmo desempenho dos dados.

## 3 Resistência tumoral

A quimioterapia é um dos principais e mais usado tratamento de combate ao câncer, no entanto, sua eficácia pode ser prejudicada uma vez que as células cancerígenas podem ter ou adquirir resistência à ela. ((ZAFFIRI; GARDNER; TOLEDO-PEREYRA, 2012))

Como já mencionado nos capítulos anteriores, o câncer ou suas consequências são umas das principais causas de morte em todo o mundo. Um fator limitante aos bons resultados dos possíveis tratamentos, como a quimioterapia, é a resistência tumoral. Diversos fatores regem a resistência às drogas, em particular, à quimioterapia.

Sun *et al.* mostraram (SUN *et al.*, 2012) que o dano do DNA gerado por terapias citotóxicas causa células saudáveis dentro do tumor, produzindo proteínas que podem ajudar o câncer a resistir ao tratamento.

Um fator encontrado e estudado por (SINGH; SETTLEMAN, 2010) e (VALENT *et al.*, 2012) é que nas células tumorais existe a presença de células troncos cancerosas (CSC - *cancer stem cells*) e que essas possuem intrinsecamente alta resistência a alguns quimioterápicos.

### 3.1 Introdução

A resistência à quimioterapia pode ser classificada como *intrínseca* ou *adquirida*. Diremos que é intrínseca se fatores já presentes nas células fazem estas serem resistentes ao fármaco desde o início. Por outro lado, se a resistência for adquirida, isto significa que durante o tratamento, a célula tumoral que inicialmente era sensível à droga, pode sofrer mutação e tornar-se resistente. Nos estudos realizados por (LONGLEY; JOHNSTON, 2005), observou-se que 90% dos casos de fracasso ao tratamento quimioterápico se deu pela resistência intrínseca ou adquirida das células.

Na seção 3.2 iremos analisar o comportamento celular sem a presença de quimioterápicos, visto que conhecer o grau de resistência intrínseca celular é relevante para se iniciar o tratamento.

Na seção 3.3 enfatizamos a presença das células resistentes quando verificamos que, em geral, o tratamento quimioterápico é composto por um coquetel de drogas com o objetivo de maximizar a eficiência do tratamento nestes casos.

Na seção 3.4 analisamos a dinâmica tumoral durante o tratamento quimioterápico, desta vez levando em consideração a resistência tumoral a este tratamento.

Na seção 3.5 fazemos conclusões diante das simulações realizadas.

## 3.2 Resistência intrínseca

Um modelo geral que relaciona o crescimento tumoral com a população de células resistentes a um fármaco específico é dado por

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = Cf(C) - \alpha f(C) \\ \frac{dR}{dt} = Sf(C) + \alpha f(C)(C - R) \\ C(0) = C_0 \\ S(0) = S_0 \end{cases} \quad (3.1)$$

em que  $t \geq 0$  representa o tempo,  $C(t) \in R$  representa o número total de células cancerígenas no instante  $t$ ,  $R(t) \in R$  representa a população de células com resistência intrínseca,  $f(C)$  é a taxa de crescimento celular específico que depende da população  $C$ , com  $f(C) \geq 0$  e  $f \in C^1$ . Temos  $0 < \alpha < 1$  a fração por unidade de tempo da mutação de células sensíveis para resistentes e  $C = R + S$ , em que  $S$  é a população de células sensíveis ao fármaco.

Vendite em (VENDITE et al., 1988) usou o modelo logístico para  $f$  e nós tomamos  $f(C) = \gamma \ln \frac{K}{S + R}$  conforme o crescimento Gompertziano. Continuamos denotando  $C(t)$  pela quantidade de células tumorais no tempo  $t$ , e definimos  $S(t)$  a população sensível ao quimioterápico e  $R(t)$  a resistente. Temos que  $C = S + R$ . Além disso, consideramos que  $S$  pode sofrer mutação e passar a ser  $R$ , com uma frequência  $\alpha$  ( $0 < \alpha < 1$ ).

Desta forma, a dinâmica tumoral pode ser formulado como:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) - \alpha \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) \\ \frac{dR}{dt} = \gamma R \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) + \alpha \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) \\ S(0) = S_0 \\ R(0) = R_0 \end{cases} \quad (3.2)$$

em que  $\gamma$  é a taxa de crescimento intrínseco,  $\alpha \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right)$  é a parte de  $S$  que quando sofre mutação torna-se  $R$  e  $K$  é capacidade suporte.

Note que, como  $C = R + S$ :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{dR}{dt} + \frac{dS}{dt} \quad (3.3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) - \alpha \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) + \gamma R \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) + \alpha \gamma S \ln \left( \frac{K}{S + R} \right) \quad (3.4)$$

ou ainda:

$$\frac{dC}{dt} = \gamma(R + S) \ln \left( \frac{K}{R + S} \right) = \gamma C \ln \left( \frac{K}{C} \right) \quad (3.5)$$

denominada por equação de Gompertz, cuja solução é:

$$C = K e^{e^{-\gamma t \ln \left( \frac{C_0}{K} \right)}} \quad (3.6)$$

e considerando  $C_0 = 1$ , temos:

$$C = K e^{e^{-\gamma t \ln \left( \frac{1}{K} \right)}}. \quad (3.7)$$

Por outro lado, sabendo que  $C = R + S$ , ou seja  $S = C - R$ , podemos reescrever a equação (3.2), considerando a população tumoral total  $C$  e desta, sua parte resistente  $R$ . Assim, o sistema passa a ser escrito por:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \left( \frac{K}{C} \right) \\ \frac{dR}{dt} = \gamma R \ln \left( \frac{K}{C} \right) + \alpha \gamma (C - R) \ln \left( \frac{K}{C} \right) \\ C(0) = C_0 \\ R(0) = R_0 \end{cases} \quad (3.8)$$

Buscando a relação entre  $C$  e  $R$ , observamos que:

$$\frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dC}{dt}} = \frac{\gamma R \ln \left( \frac{K}{C} \right) + \alpha \gamma (C - R) \ln \left( \frac{K}{C} \right)}{\gamma C \ln \left( \frac{K}{C} \right)} = \frac{R + \alpha(C - R)}{C} \quad (3.9)$$

ou ainda:

$$\frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dC}{dt}} = \frac{R}{C} + \alpha \left( 1 - \frac{R}{C} \right). \quad (3.10)$$

Por outro lado,

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right) = \frac{\frac{dR}{dt} C - \frac{dC}{dt} R}{C^2} \quad (3.11)$$

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right) = \frac{\frac{dR}{dt}}{C} - \frac{R \frac{dC}{dt}}{C^2} \quad (3.12)$$

$$\frac{1}{\frac{dC}{dt}} \frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right) = \frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dC}{dt}} - \frac{R}{C^2} \quad (3.13)$$

$$\frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dC}{dt}} C - R = \frac{C^2}{\frac{dC}{dt}} \frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right) \quad (3.14)$$

de onde segue que:

$$\frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dC}{dt}} = \frac{R}{C} + \frac{C}{\frac{dC}{dt}} \frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right). \quad (3.15)$$

Comparando (3.10) e (3.15), temos:

$$\frac{R}{C} + \alpha \left( 1 - \frac{R}{C} \right) = \frac{R}{C} + \frac{C}{\frac{dC}{dt}} \frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right) \quad (3.16)$$

$$\frac{\alpha}{C} \frac{dC}{dt} = \frac{1}{1 - \frac{R}{C}} \frac{d}{dt} \left( \frac{R}{C} \right) \quad (3.17)$$

e portanto:

$$\alpha \ln(C) = -\ln \left( 1 - \frac{R}{C} \right) + C_{te}, \quad (3.18)$$

em que  $C_{te}$  é constante. Fazendo  $C(0) = 1$ , obtemos  $C_{te} = 0$ , logo:

$$\alpha \ln(C) = -\ln \left( 1 - \frac{R}{C} \right) \quad (3.19)$$

ou ainda:

$$1 - \frac{R}{C} = -\alpha \ln(C) = \ln(C^{-\alpha}) \quad (3.20)$$

de onde segue que:

$$R = C \left( 1 - C^{-\alpha} \right). \quad (3.21)$$

Desta maneira, sabendo que, para

$$C = K e^{-\gamma t \ln\left(\frac{1}{K}\right)} \quad (3.22)$$

quando  $t \rightarrow \infty$ , temos  $C(t) \rightarrow K$ , então de 3.21:

$$R(t) \rightarrow K(1 - K^{-\alpha}). \quad (3.23)$$

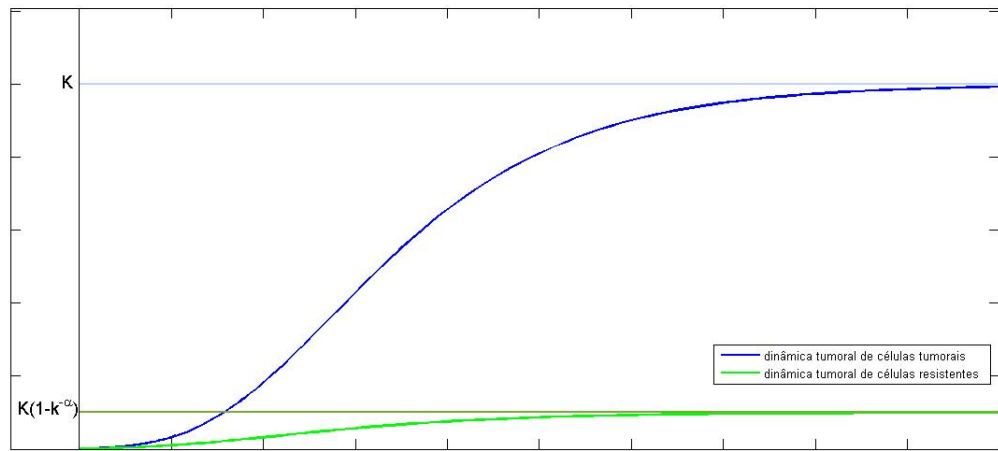


Figura 53 – Dinâmica celular do tumor, sem tratamento. Células tumorais e resistentes.

### 3.2.0.1 Exemplo

Considerando uma massa tumoral inicialmente com  $C_0 = 10^{10}$ , apresentando uma resistência intrínseca à um determinado quimioterápico, com uma frequência de mutação de  $\alpha = 10^{-5}$ , é possível determinar a massa resistente ao fármaco, antes do início do tratamento com o mesmo.

Note que:

$$R = 10^{10} \left(1 - (10^{10})^{-10^{-5}}\right) = 10^{10} \left(1 - 10^{-10^{-4}}\right) \approx 10^7. \quad (3.24)$$

ou seja, para cada medida de  $C$  e frequência  $\alpha$  de mutação, existe a possibilidade de se conhecer a massa resistente, e portanto termos uma idéia mais precisa do programa terapêutico a ser empregado.

Desta maneira, se estivermos com um paciente com uma massa tumoral inicial de  $C = 10^{10}$ , submetido a um tratamento quimioterápico, composto apenas por um

fármaco, tendo conhecimento de que existe um número inicial de  $10^7$  células resistentes a este fármaco e que, para  $t \rightarrow \infty$ :

$$R \rightarrow 10^{12} \left( 1 - (10^{12})^{-10^{-5}} \right) \approx 10^9 \quad (3.25)$$

a proliferação celular tumoral segue representada pela Figura 54.

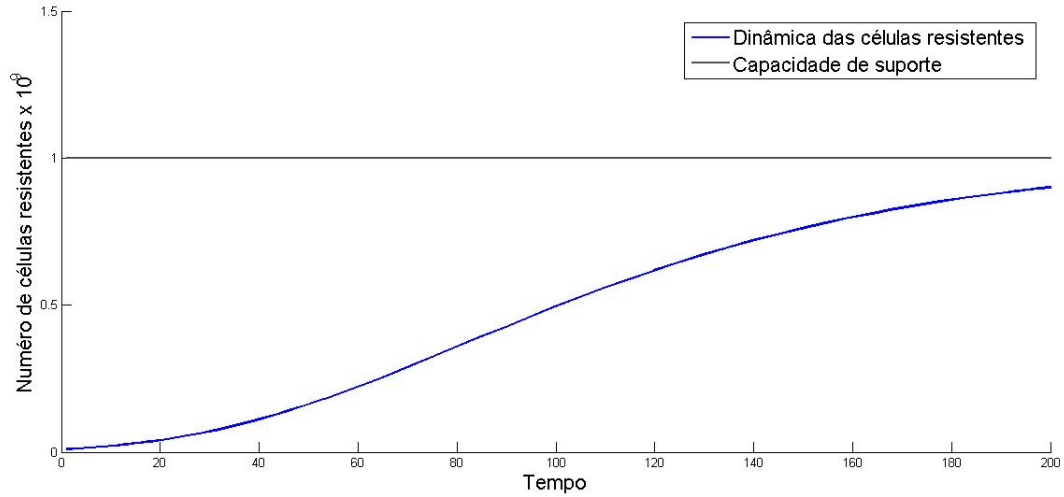


Figura 54 – Proliferação das células resistentes sem tratamento.

### 3.2.0.2 Exemplo

Voltando a considerar o Paciente 1, abordado no Capítulo 2, cujo número de células tumorais era de  $10^{10}$  quando iniciado o tratamento, capacidade de suporte de  $10^{12}$ , com uma capacidade de destruição de 24% da massa, a cada aplicação quimioterápica, com aplicações a cada 21 dias, se simularmos que o tratamento seja feito apenas com um tipo de droga e exista uma resistência intrínseca a esta droga, com uma frequência de mutação de  $\alpha = 10^{-5}$ , teremos a dinâmica tumoral representada pela Figura 55.

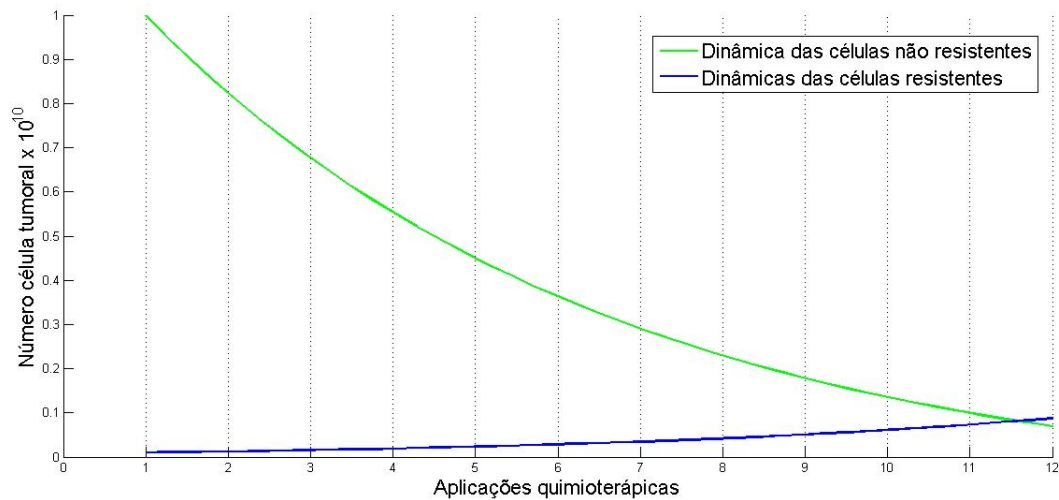


Figura 55 – Dinâmica das células tumorais.

Neste modelo, considerando uma resistência intrínseca a um fármaco específico, conseguimos estimar quantitativamente essa resistência e as interferências que esta pode acarretar a um tratamento composto apenas por esta substância quimioterápica.

Pensando neste problema de resistência, hoje, os tratamentos quimioterápicos são compostos de um coquetel de drogas, estimando que a atuação conjunta possa ser mais eficiente.

### 3.3 Combinações quimioterápicas

Num tratamento contra um câncer caracterizado por um tumor sólido, na maioria dos casos, tanto no tratamento adjuvante quanto no neoadjuvante, a quimioterapia é aplicada e verificada sua eficácia quando feita combinações de dois ou mais fármacos. Muitas combinações estão em uso no momento, mas, ainda não está claro qual combinação é a melhor. Esta incerteza pode ser minimizada com teste genético do cancro, capaz de determinar a resistência celular a algumas drogas utilizadas.

Em tratando-se de câncer de mama, os medicamentos mais comuns utilizados para a quimioterapia adjuvante e neoadjuvante são:

- Antraciclinas, como doxorrubicina e epirrubicina;
- Taxanos, como paclitaxel e docetaxel;
- 5-fluorouracilo;
- Ciclofosfamida;



Carboplatina.

Os tratamentos seguem de uma combinação de dois ou três desses medicamentos. A tabela abaixo mostra alguns dos mais comuns.

Tabela 1 – Possibilidades quimioterápicas

Quimioterapias	Combinações quimioterápicas
CAF (ou FAC)	ciclofosfamida, doxorrubicina e 5-FU
TAC	docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida
TC	docetaxel e ciclofosfamida
TCH	docetaxel, carboplatina e trastuzumab para HER2/neu tumores positivo

### 3.4 Dinâmica tumoral, em tratamento discreto, com resistência celular

Nos capítulos anteriores, abordamos a dinâmica tumoral, durante o tratamento, sem considerar a possível resistência tumoral ao quimioterápico. Assim, quando consideramos uma destruição celular de  $\beta C$  ( $0 < \beta < 1$ ), em que  $C$  é a quantidade total de células tumorais, a cada aplicação de quimioterápico, devemos considerar as seguintes possibilidades:

**Caso (1)**  $\beta$  ser a taxa de destruição do tumor, sem existência de resistência tumoral.

**Caso (2)**  $\beta$  ser a taxa de destruição do tumor, com existência de resistência tumoral.

**Caso (3)**  $\beta$  ser a taxa de destruição efetiva do tumor, ou seja, o percentual de destruição das células sensíveis.

#### 3.4.0.1 Caso (1)

Esta foi a situação abordada no capítulo 2.

#### 3.4.0.2 Caso (2)

Neste caso, os valores de destruição, após cada aplicação, coincidirão com os do Caso 2, no entanto, devemos considerar que este percentual de destruição não se refere ao percentual efetivo, pois a destruição quimioterápica só ocorre nas células sensíveis.

Tabela 2 – Quantidade de células a cada aplicação para o Caso 1.

Apliação	Quantidade celular x $10^9$
-	10,9281
1	8,3053
-	9,1087
2	6,9226
-	7,6189
3	5,7903
$\vdots$	$\vdots$

Considerando  $C = S + R$ , onde  $C$  é a quantidade total de células tumorais,  $S$  é a quantidade de células sensíveis e  $R$  a quantidade de células resistentes e  $\beta C$  de destruição celular a cada aplicação quimioterápica, temos:

$$\beta C = \varphi S + R, \quad (3.26)$$

ou seja, de (3.21),

$$\varphi S = \beta C - R = \beta C - C(1 - C^{-\alpha}) = C(\beta - 1 + C^{-\alpha}) \quad (3.27)$$

$$\varphi C(1 - 1 + C^{-\alpha}) = C(\beta - 1 + C^{-\alpha}) \quad (3.28)$$

$$\varphi = \frac{(\beta - 1 + C^{-\alpha})}{C^{-\alpha}} \quad (3.29)$$

e portanto,

$$\varphi = (\beta - 1)C^{\alpha} + 1. \quad (3.30)$$

**Exemplo:** Considerando o caso do paciente 1, abordado no capítulo 2, cujo diagnóstico foi dado quando ele possuía  $10^{10}$  células tumorais. Se for admitido que ocorre presença de células resistentes, com uma frequência de mutação de  $\alpha = 0.01$  e uma destruição, a cada aplicação quimioterápica, de 24% das células tumorais, teremos uma conservação de:

$$y = (0,76 - 1)(10^{10})^{0,01} + 1 \approx 0,70 \quad (3.31)$$

ou seja, uma destruição de 24% tumoral é referente a uma destruição efetiva de 30% das células sensíveis.

Tabela 3 – Quantidade de células a cada aplicação para o Caso 2.

Aplicação	células $\times 10^9$	células sensíveis $\times 10^9$	células resistentes $\times 10^9$
-	10,9281	10,6699	0,2582
1	8,3053	8,0471	0,2582
-	9,1087	8,6559	0,4528
2	6,9226	6,4698	0,4528
-	7,6189	7,0018	0,6171
3	5,7903	5,1738	0,6171
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

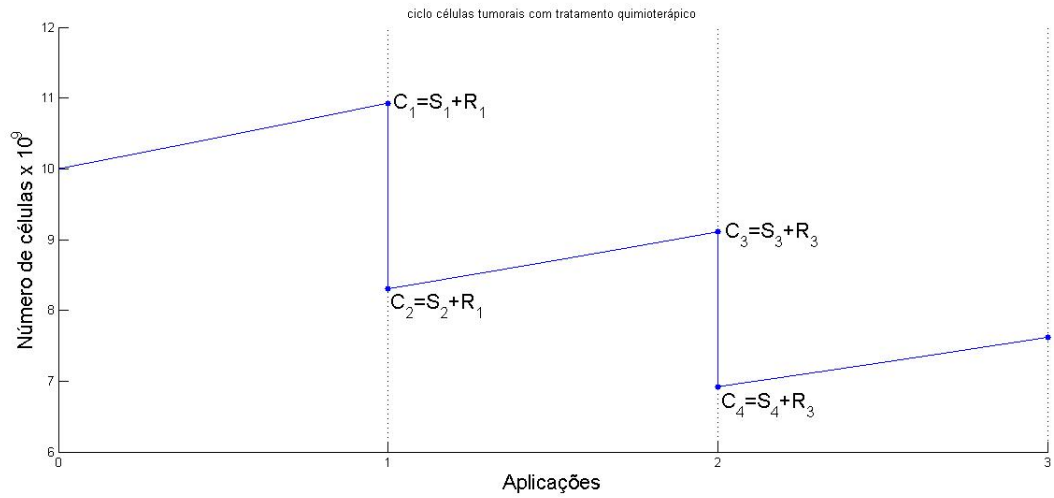


Figura 56 – Distribuição de células sensíveis e resistentes.

Note na Figura 56 que a aplicação quimioterápica tem atuação pontual e não tem ação sob as células resistentes, por isso no ato da aplicação o número de células resistentes  $R_{i1}$  permanece o mesmo em  $C_{i1}$  (antes da aplicação  $i$ ) e  $C_{i2}$  (antes a aplicação  $i$ ). Por outro lado, o período entre as quimioterapias, ambas as células, sensíveis e resistentes, têm crescimento de Gompertz, com o cuidado de considerar, ao valor final das resistentes neste intervalo, além deste crescimento, o acréscimo de células sensíveis que sofreram mutação. Desta maneira, ao final de cada intervalo  $i$ :

$$C_{i1} = S_{i1} + R_{i1} \quad (3.32)$$

em que  $R_{i1}$  é determinado por:

$$R_{i1} = \underbrace{\begin{cases} \frac{dR_g}{dt} = \gamma R_g \ln \left( \frac{R_g}{K_R} \right) \\ R_g(0) = R_{(i-1)1} \\ K_R = 66,75 \end{cases}}_{\text{Gompertz}} + \underbrace{S_{(i-1)2} \left( 1 - S_{((i-1)2)}^{-0.01} \right)}_{\text{mutação de } S_{(i-1)2}} \quad (3.33)$$

em que  $K_R$  é a capacidade de suporte das células resistentes, determinada por (3.23).

### 3.4.0.3 Caso (3)

Neste caso, tratamos de percentual de destruição efetivo, ou seja, a destruição de 24% abordada do Capítulo 2, a cada aplicação, é referente às células sensíveis e não mais à massa tumoral total. Assim, sabendo que  $C = S + R$ , quando consideramos o percentual de destruição de  $xS$ , teremos ao final de cada aplicação:

$$yC = (1 - x)S + R, \quad (3.34)$$

em que, por (3.21):

$$y = \frac{(1 - x)(C - C(1 - C^\alpha)) + C(1 - C^\alpha)}{C} \quad (3.35)$$

$$y = 1 - xC^{-\alpha}. \quad (3.36)$$

**Exemplo:** Dado o paciente 1, cujo diagnóstico ocorreu com uma massa tumoral de  $10^{10}$  células, se existe uma frequência de mutação de  $\alpha = 0,01$  e uma destruição de 24% de células sensíveis ao quimioterápico, a cada aplicação, o percentual de conservação tumoral após cada aplicação é:

$$y = 1 - 0,24(10^{10})^{-0.01} \approx 0,81 \quad (3.37)$$

ou seja, quando dizemos que há uma eliminação de 24% das células sensíveis, estamos considerando uma matança de 19% da massa tumoral total.

Tabela 4 – Quantidade celular a cada aplicação para o Caso 3

Aplicação	celulas $\times 10^9$	células sensíveis $\times 10^9$	células resistentes $\times 10^9$
-	10,9281	10,6699	0,2582
1	8,3673	8,1091	0,2582
-	9,1753	8,7206	0,4547
2	7,0215	6,5668	0,4547
-	7,7256	7,1037	0,6219
3	5,9090	5,2871	0,6219
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

Os cálculos de células sensíveis e resistentes seguem de maneira equivalente ao caso 2.

Analisando a Tabela 4 observamos que, ao passo de cada aplicação quimioterápica, o número de células resistentes aumenta, enquanto que o número de sensíveis diminui. Espera-se que, se não houver troca da droga, chegue a um ponto em que todas as células passarão a ser resistentes:

$$C = S + R \Rightarrow C \rightarrow R, \quad (3.38)$$

se  $S \rightarrow 0$ .

#### 3.4.0.4 Comparação dos **Caso (1)** e **Caso (3)**

Já observamos que percentuais de destruição celular devido às aplicações quimioterápicas podem ser abordados de formas diferentes. Considerando os **Caso (1)** e **Caso (3)**, notamos que o percentual referente à eliminação celular é o mesmo, no entanto um refere-se à eliminação celular tumoral total, uma vez que não considera a presença de células resistentes, e o outro, com a presença destas onde, a eliminação é específica às células sensíveis.

Consideramos, então, a situação do paciente 1, cuja descoberta da doença ocorreu com uma massa tumoral de  $10^{10}$  células cancerígenas, cujo tratamento se dá com aplicações quimioterápicas a cada 21 dias, com atuação pontual e destruição de 24% a cada aplicação:

**Caso (1):** não ocorre presença de células resistentes e a destruição é sob a massa total.

**Caso (3):** há presença de células resistentes e a destruição é sob a massa sensível.

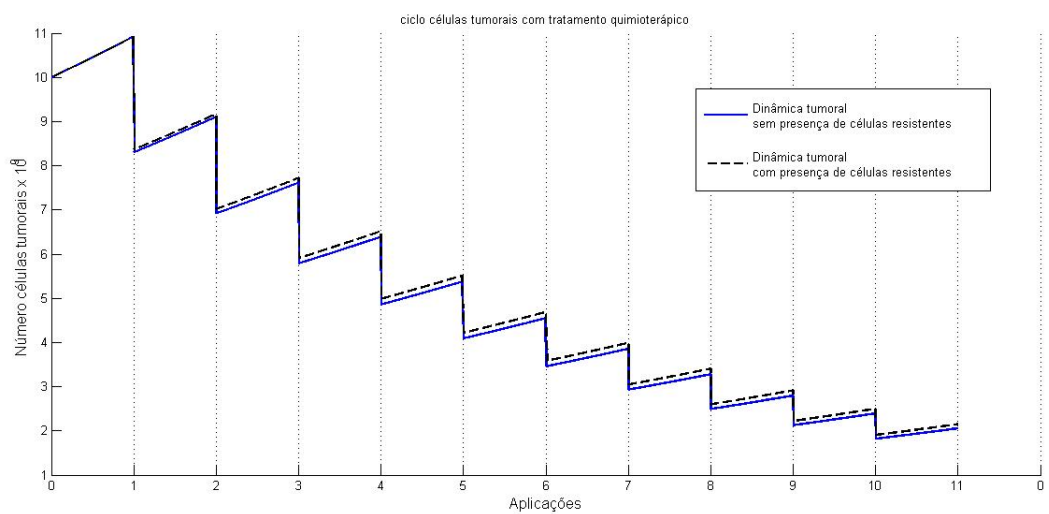


Figura 57 – Proliferação celular tumoral em tratamento, sem e com presença de células resistentes à droga. Eliminação de 24% da massa tumoral total contra 24% da massa sensível, para os respectivos casos, a cada aplicação quimioterápica.

Tabela 5 – Quantidade de celulas a cada aplicação para os Casos 1 e 3.

Aplicação	celular $\times 10^9$ do Caso 1	celulas $\times 10^9$ do Caso 3
-	10,9281	10,9281
1	8,3053	8,3673
-	9,1087	9,1753
2	6,9226	7,0215
-	7,6189	7,7256
3	5,7903	5,9090
-	6,3947	6,5232
4	4,8600	4,9867
-	5,3854	5,5231
5	4,0926	4,2200
-	4,5504	4,6890
6	3,4583	3,5809
-	3,8574	3,9914
7	2,9316	3,0467
-	3,2804	3,4066
8	2,4931	2,5986
-	2,7984	2,9149
9	2,1268	2,2227
-	2,3945	2,5005
10	1,8198	1,9058

Podemos observar que o tumor tem o decrescimento desacelerado quando tratado com células resistentes.

### 3.5 Abordagem e conclusões sobre a dinâmica tumoral com a presença de células resistentes

O que ocorre na prática oncológica, durante o tratamento quimioterápico é avaliação e controle periódico das células "boas", uma vez que estas abaixo dos valores de referência podem acarretar problemas paralelos ao câncer que podem agravar o quadro clínico do paciente. Outro controle durante a intervenção quimioterápica é a avaliação de imagens que expõe a evolução do tumor. Ambos os procedimentos não são capazes de identificar a presença de células resistentes à droga enquanto houver sensíveis para caracterizar a diminuição do tumor durante as aplicações. Geralmente, o alerta ocorre apenas quando a massa tumoral deixa de responder ao tratamento, ou seja, deixa de ter células sensíveis ao quimioterápico e o tumor voltar a crescer mesmo com a medicação. No protocolo oncológico é caracterizado "deixar de responder ao tratamento" apenas quando há um aumento da massa tumoral durante o mesmo. No entanto é preciso avaliar as circunstâncias em que ocorre a estabilidade do tumor. O que podemos concluir inicialmente é que, se há massa tumoral e ela não decresce com a aplicação quimioterápica, isto significa que essa massa não é composta apenas de células sensíveis à droga. Caracterizado a presença de células resistentes, podemos abordar duas situações de estabilidade:

**Caso (1):** A cada aplicação, o número de sensíveis que morre é o mesmo número de resistentes que aumenta.

**Caso(2):** Não há células sensíveis e de alguma forma o número de resistentes permanece constante a cada aplicação.

## 4 Controle ótimo no tratamento quimioterápico

O tratamento quimioterápico tem como finalidade destruir e controlar o número de células tumorais, no entanto sua atuação abrange não só as células cancerígenas, como as células "boas" do paciente. É importante não apenas a escolha adequada do fármaco, como a aplicação adequada, uma vez que, a destruição das células do sistema imune acarreta problemas secundários, interferindo na sobrevivência e bem estar do mesmo. Swan Vicente, em (SWAN; VINCENT, 1977), foram os primeiros a sugerir que o a escolha de um tratamento quimioterápico fosse modelado através de um controle ótimo determinístico.

Neste capítulo iremos abordar a técnica de controle ótimo, afim de obter um ótimo no tratamento quimioterápico.

Como anteriormente relatado, trabalhamos com o modelo de Gompertz para descrever o crescimento tumoral, uma vez que é o mais usado na literatura quando se trata de dinâmica tumoral. Neste capítulo continuaremos abordando a dinâmica tumoral com o modelo de Gompertz, agora sob efeito do tratamento ótimo.

No tocante ao tratamento e seus efeitos, vem-se observando os benefícios da aplicação contínua do fármaco, através de bombas portáteis (DORR et al., 1979), que vêm mostrando não só os melhores resultados quanto à expectativa de vida do paciente, como na sua qualidade de vida, diminuindo os efeitos colaterais da droga. O que mostraremos neste capítulo é a comprovação matemática desta teoria, usando o potencial da teoria de controle ótimo.

### 4.1 Introdução

Na seção 4.2 fizemos uma introdução sobre a teoria necessária para aplicar o controle ótimo no estudo da dinâmica tumoral sob efeito quimioterápico. Além disso, mostramos a variedade dos modelos que podemos usar para retratar essa dinâmica.

Na seção 4.3 mostramos as condições necessárias de otimalidade e posteriormente, nas seções 4.4 e 4.5 demonstramos casos particulares para análise de controle ótimo, onde foi abordado situações em que não há resistência tumoral ao tratamento.

Na seção 4.6 trabalhamos com o caso em que as células cancerígenas, através de mutação, adquirem propriedades de desenvolver resistência ao fármaco. Levamos em consideração este fator, uma vez que ele é o principal fator responsável pelo fracasso do tratamento. Modelamos um funcional sujeito não só à células sensíveis à droga, como às



resistentes também.

Por fim, diante das incertezas quanto ao número de células cancerígenas no início do tratamento ou de células resistentes dentre essas cancerígenas, abordamos na seção 4.7 o controle ótimo fuzzy.

## 4.2 Preliminares - Teoria de controle ótimo

Técnicas de controle ótimo geralmente são usados para descrever um controle de um fenômeno, que em geral é modelado por uma equação diferencial ordinária autônoma:

$$\frac{dx}{dt} = G(x). \quad (4.1)$$

Geralmente, o controle é feito por uma equação complementar

$$\frac{dx}{dt} = g(x, u) \quad (4.2)$$

onde  $g(x, 0) = G(x)$  e  $u(t)$  é a função controle. Além disso, é considerado o custo ou benefício de exercer este controle. Desta forma, o controle "u" pode ser determinado quando consideramos o mínimo de um funcional sujeito a uma equação de estado, isto é,

$$\begin{cases} \min_u J(u) = \min_u \phi(x(T)) + \int_0^T f(t, x, u) dt \\ \frac{dx}{dt} = g(x, u) \end{cases} \quad (4.3)$$

Num tratamento quimioterápico, o controle ótimo é usado para melhorar as estratégias de aplicação da droga, minimizando os seus efeitos, sem comprometimento do resultado esperado no tratamento.

Os modelos que descrevem o crescimento tumoral e o efeito quimioterápico ainda não foram unificados na literatura, portanto numa dinâmica tumoral com tratamento quimioterápico, para obter o controle ótimo quimioterápico é necessário fazer algumas escolhas:

**(1):** Proliferação celular tumoral com tratamento quimioterápico:

$$\frac{dC}{dt} = \underbrace{\gamma CF(C)}_{\text{crescimento tumoral}} - \underbrace{G(t, C)}_{\text{efeito quimioterápico}} \quad (4.4)$$

**(1.1):** Crescimento tumoral:

No nosso estudo já justificamos optar pelo modelo de Gompertz para descrever o crescimento tumoral sem tratamento.

$$F(C) = \ln \left( \frac{K}{C} \right). \quad (4.5)$$

**(1.2):** Efeito quimioterápico:

**(1.2.1):** *Log-Kill*: Neste caso, a morte celular é proporcional à massa.

$$G(t, C) = \delta u(t)C. \quad (4.6)$$

**(1.2.2):** *Emax*: Neste caso, a morte celular é proporcional a uma função de saturação da massa.

$$G(t, C) = \frac{\delta u(t)C}{K + C}. \quad (4.7)$$

**(1.2.3):** *Norton - Simon*: a morte celular é proporcional à taxa de crescimento.

$$G(t, C) = \delta u(t) \ln \frac{K}{C}, \quad (4.8)$$

em que  $C$  é a quantidade de células tumorais,  $\gamma$  é a taxa de crescimento tumoral,  $K$  é a capacidade de suporte tumoral,  $u(t)$  descreve a concentração de droga aplicada e  $\delta$  é a magnitude da dose e do controle.

Para cada uma das possibilidades, teremos uma estratégia para minimizar a massa tumoral e o custo. Veremos que existem diferentes esquemas de tratamento para cada um dos modelos acima, por exemplo, se considerarmos um tumor relativamente grande, com parâmetros equivalentes para uma abordagem por log-Kill e Norton-Simon, a primeira hipótese necessita de uma ação menor da droga para obter o mesmo resultado, uma vez que sua eliminação é proporcional ao tamanho do tumor, enquanto que, por Norton-Simon, a destruição das células tumorais é proporcional a taxa de crescimento, esta sendo pequena quando o tamanho tumoral se aproxima do valor da capacidade de suporte. Compreender estas relações será importante para desenvolver as melhores estratégias, que nos darão os melhores resultados.

**(2):** Escolher o funcional:

Em (PANETTA; FISTER, 2003) é considerado dois funcionais gerais para determinar o mínimo ótimo de droga necessária para reduzir a massa tumoral.

**(2.2):** O funcional considera o quão perto do desejado está a massa tumoral. O funcional é dado por:

$$J = \int_0^T (a(C - C_d)^2 + bu^2) dt \quad (4.9)$$

onde  $C_d$  é a quantidade desejada ao final da aplicação quimioterápica e  $a$  e  $b$  são os parâmetros de peso do tumor e da ação da drogas, respectivamente. Neste caso, desejamos mostrar o controle  $u$  que maximize  $J$ .

**(2.2):** Neste funcional é relevante o peso do tumor no final do tratamento. O funcional é descrito por:

$$J = aC(T) + b \int_0^T u dt, \quad (4.10)$$

em que  $C(T)$  é a quantidade tumoral ao final do tratamento e  $a$  e  $b$  continuam sendo parâmetros de peso. Neste caso, desejamos encontrar  $u$  que minimize  $J$ .

Assim, escolhido o problema de controle ótimo, devemos ter conhecimento das condições de otimalidade do mesmo.

### 4.3 Condições necessárias de otimalidade

O teorema que fornece as condições necessárias para se obter a solução de um problema de controle ótimo, como o descrito em 4.3, é o conhecido *Princípio da Otimalidade de Pontryagin*:

**Teorema 4.1.** *Seja o problema de controle ótimo dado por:*

$$\begin{cases} \max_u \int_{t_0}^{t_1} f(t, x, u) dt \\ \frac{dx}{dt} = g(t, x, u) \\ x(t_0) = x_0 \\ x(t_1) \text{ livre} \end{cases} \quad (4.11)$$

Se  $\bar{u}(t) \in U$  é um controle ótimo para 4.11, então existe uma função  $\lambda(t)$  tal que:

$$\begin{cases} f_u + \lambda g_u = 0 \\ \frac{dx}{dt} = g(t, x, u) \\ \frac{d\lambda}{dt} = -(f_x + \lambda g_x) \end{cases}, \quad (4.12)$$

$\forall t \in [t_0, t_1]$  e  $\lambda(t_1) = 0$  (condição de transversalidade).

Assim, a condição necessária para maximizar/minimizar o funcional, sujeito às condições dadas, é garantir a existência de uma função  $\lambda(t)$  continuamente diferenciável tal que:

(1) Satisfaça a equação de estado:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = g(t, x, u) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}. \quad (4.13)$$

(2) Satisfaça a equação multiplicadora:

$$\begin{cases} \frac{d\lambda}{dt} = -[f_x(t, x, u) + \lambda g_x(t, x, u)] \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}. \quad (4.14)$$

(3) Satisfaça a condição de otimização:

$$f_u(t, x, u) + \lambda g_u(t, x, u) = 0. \quad (4.15)$$

Resumindo em termos hamiltonianos, se

$$H(t, x, u, \lambda) = f(t, x, u) + \lambda g(t, x, u) \quad (4.16)$$

obtemos:

$$H_u = f_u + \lambda g_u, \quad (4.17)$$

$$H_\lambda = g(t, x, u), \quad (4.18)$$

$$H_x = f_x + \lambda g_x. \quad (4.19)$$

e desta maneira, as condições necessárias para a existência de uma função de controle  $u$  podem ser redefinidas por:

$$\begin{cases} H_u = 0 \\ H_\lambda = \frac{dx}{dt}, & x(t_0) = x_0 \\ -H_x = \frac{d\lambda}{dt}, & \lambda(t_1) = 0 \end{cases} . \quad (4.20)$$

Com a teoria obtida pelo Princípio de Otimalidade de Pontryagin, construímos uma tabela que fornece as condições necessárias de otimalidade de acordo com as condições do problema:

Tabela 6 – Condições necessárias de otimalidade de acordo com o problema

Problema	Condições necessárias de otimalidade
$\begin{cases} \min \int_0^T f(x(t), x'(t))dt \\ x(0) = x_0 \\ x(T) = x_T \end{cases} \quad (4.21)$	$\begin{cases} \frac{\delta f}{\delta x} - \frac{d}{dt} \left( \frac{\delta f}{\delta x'} \right) = 0 \\ x(0) = x_0 \\ x(T) = x_T \end{cases} \quad (4.22)$
$\begin{cases} \min \int_0^T f(x(t), x'(t))dt \\ x(0) = x_0 \\ x(T) = x_T, \quad T > 0 \quad \text{livre} \end{cases} \quad (4.23)$	$\begin{cases} \frac{\delta f}{\delta x} - \frac{d}{dt} \left( \frac{\delta f}{\delta x'} \right) = 0 \\ x(0) = x_0 \\ f(x(T), x'(T)) - \frac{\delta f}{\delta x'(T)} x'(T) = 0 \end{cases} \quad (4.24)$
$\begin{cases} \min g(x(T)) + \int_0^T f(x(t), x'(t))dt \\ x(0) = x_0 \\ T \text{ fixo} \end{cases} \quad (4.25)$	$\begin{cases} \frac{\delta f}{\delta x} - \frac{d}{dt} \left( \frac{\delta f}{\delta x'} \right) = 0 \\ x(0) = x_0 \\ \frac{\delta f}{\delta x'(T)} + \frac{dg}{dx(T)} = 0 \end{cases} \quad (4.26)$
$\begin{cases} \min g(T, x(T)) + \int_0^T f(x(t), x'(t))dt \\ x(0) = x_0 \\ T \text{ livre} \end{cases} \quad (4.27)$	$\begin{cases} \frac{\delta f}{\delta x} - \frac{d}{dt} \left( \frac{\delta f}{\delta x'} \right) = 0 \\ x(0) = x_0 \\ f(x(T), x'(T)) - \left( \frac{\delta f}{\delta x'(T)} - \frac{dg}{dx(T)} \right) x'(T) = 0 \end{cases} \quad (4.28)$
$\begin{cases} \min \int_0^T f(x(t), u(t))dt \\ x'(t) = F(x(t), u(t)) \\ x(0) = x_0 \\ x(T) = x_T \end{cases} \quad (4.29)$	$\begin{cases} H(x, u, \lambda) = f(x, u) + \lambda F(x, u) \\ \frac{\delta H}{\delta x} + \lambda' = 0 \quad x(0) = x_0 \quad x(T) = x_T \\ \frac{\delta x}{\delta H} - x' = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta H} = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta u} = 0 \end{cases} \quad (4.30)$
$\begin{cases} \min \int_0^T f(x(t), u(t))dt \\ x'(t) = F(x(t), u(t)) \\ x(0) = x_0 \\ x(T) \text{ livre} \quad T \text{ fixo} \end{cases} \quad (4.31)$	$\begin{cases} H(x, u, \lambda) = f(x, u) + \lambda F(x, u) \\ \frac{\delta H}{\delta x} + \lambda' = 0 \quad x(0) = x_0 \\ \frac{\delta x}{\delta H} - x' = 0 \quad \lambda(T) = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta H} = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta u} = 0 \end{cases} \quad (4.32)$
$\begin{cases} \min \int_0^T f(x(t), u(t))dt \\ x'(t) = F(x(t), u(t)) \\ x(0) = x_0 \\ x(T) = x_T, \quad T > 0 \quad \text{livre} \end{cases} \quad (4.33)$	$\begin{cases} H(x, u, \lambda) = f(x, u) + \lambda F(x, u) \\ \frac{\delta H}{\delta x} + \lambda' = 0 \quad x(0) = x_0 \quad x(T) = x_T \\ \frac{\delta x}{\delta H} - x' = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta H} = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta u} = 0 \\ H(x(T), u(T), \lambda(T)) = 0 \end{cases} \quad (4.34)$

Problema	Condições necessárias de otimalidade
$\begin{cases} \min & g(x(T)) + \int_0^T f(x(t), u(t))dt \\ x'(t) = F(x(t), u(t)) \\ x(0) = x_0 \\ x(T) \text{ livre } T \text{ fixo} \end{cases} \quad (4.35)$	$\begin{cases} H(x, u, \lambda) = f(x, u) + \lambda F(x, u) \\ \frac{\delta H}{\delta x} + \lambda' = 0 & x(0) = x_0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta H} - x' = 0 \\ \frac{\delta \lambda}{\delta H} = 0 \\ \frac{\delta u}{\delta g} - \lambda(T) = 0 \end{cases} \quad (4.36)$

## 4.4 Modelo 1

Num primeiro estudo, optamos pelo modelo de Gompertz (4.5), efeito da droga Log-Kill 4.6 e Funcional (4.9). Considerando  $C_d = 0$ , que significa tenta obter o mínimo de células ao final do tratamento e o peso farmacocinético da droga  $b = 1$ .

O problema de controle ótimo, neste caso é da forma:

$$\begin{cases} \min_u J = \int_0^T (aC^2 + u^2) dt \\ s.a. \quad \frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \frac{1}{C} - \delta u(t)C \\ C(0) = C_0 \\ C(T) \text{ livre} \end{cases} \quad (4.37)$$

Assim, pela Tabela (6), temos que o problema se encaixa no caso 4.33 e portanto as condições necessárias de otimalidade são as (4.34) da Tabela 6.

Seja o Hamiltoniano:

$$H(C, u, \lambda) = aC^2 + N^2 + \lambda \left( \gamma C \ln \frac{1}{C} - \delta u(t) \right) \quad (4.38)$$

Então,

$$\frac{\delta H}{\delta C} = 2aC + \lambda \gamma \ln \left( \frac{1}{C} \right) - \lambda \gamma - \lambda u \delta \quad (4.39)$$

$$\frac{\delta H}{\delta \lambda} = \gamma C \ln \left( \frac{1}{C} \right) - u \delta C \quad (4.40)$$

e

$$\frac{\delta H}{\delta u} = 2u - \lambda \delta C. \quad (4.41)$$

Portanto, pelas condições necessárias de otimalidade, encontrar o controle ótimo para o problema (4.37), é resolver:

$$\begin{cases} \lambda' = -2aC - \lambda\gamma \ln\left(\frac{1}{C}\right) + \lambda\gamma + \lambda u\delta \\ C' = \gamma C \ln\left(\frac{1}{C}\right) - u\delta C \\ \lambda(T) = 0 \\ C(0) = C_0 \\ u = \frac{\lambda\delta C}{2} \end{cases} \quad (4.42)$$

Aplicando métodos números clássicos, analisamos algumas possibilidades para os parâmetros do problema (4.37).

Para a análise de controle ótimo, como visto em (PANETTA; FISTER, 2003), cujo crescimento tumoral é definido pela equação de Gompertz (4.5), efeito da droga Log-Kill (4.6) e Funcional (4.9), são feitas algumas análises.

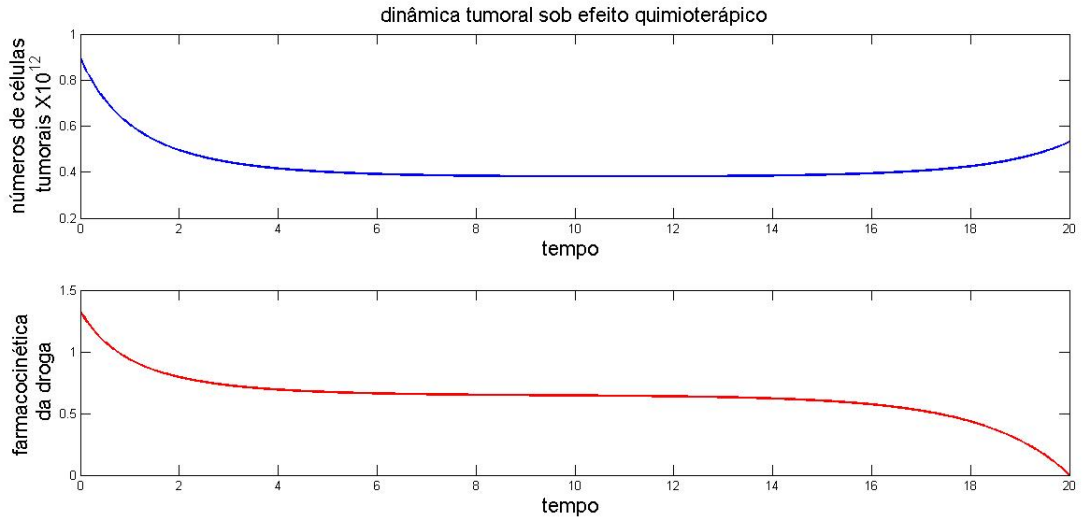


Figura 58 – Representatividade do controle ótimo, para um ciclo quimioterápico, no caso em que o paciente inicia o tratamento com  $C_0 = 9 \times 10^{11}$  células tumorais, sob taxa de crescimento de  $\gamma = 0,3$ , peso do tamanho tumoral no tratamento de  $a = 3$ , taxa de mortalidade destas células cancerígenas sob efeito da droga  $\delta = 0,4$  e tempo de cada ciclo igual a  $t = 20$  dias.

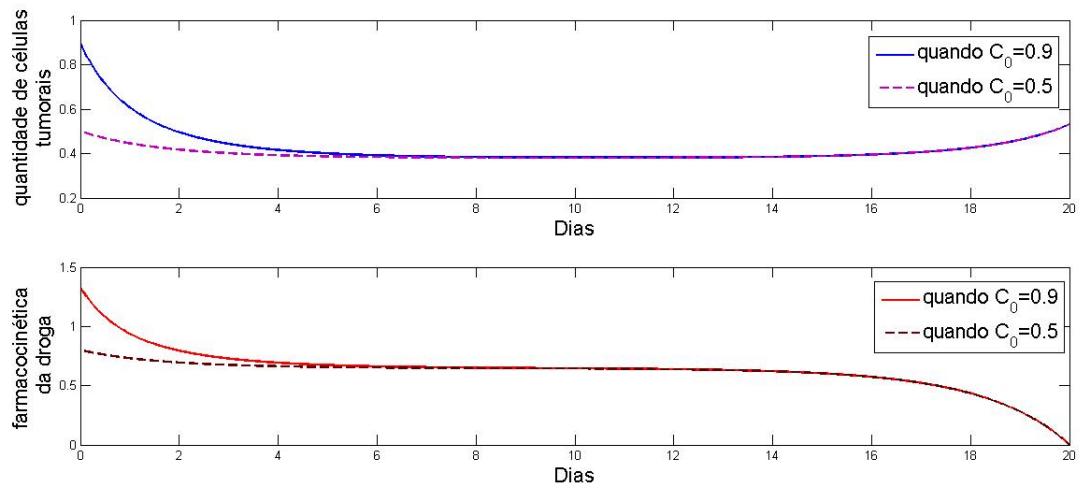


Figura 59 – Análise comparativa, sobre o ponto de vista ótimo, para diferentes tamanhos iniciais de tumores. Observa-se que a ação da droga é inicialmente maior, quando o tamanho inicial do tumor também for maior, entretanto a estabilidade e diminuição contínua desta ação ocorre de maneira equiparada em ambos os casos.

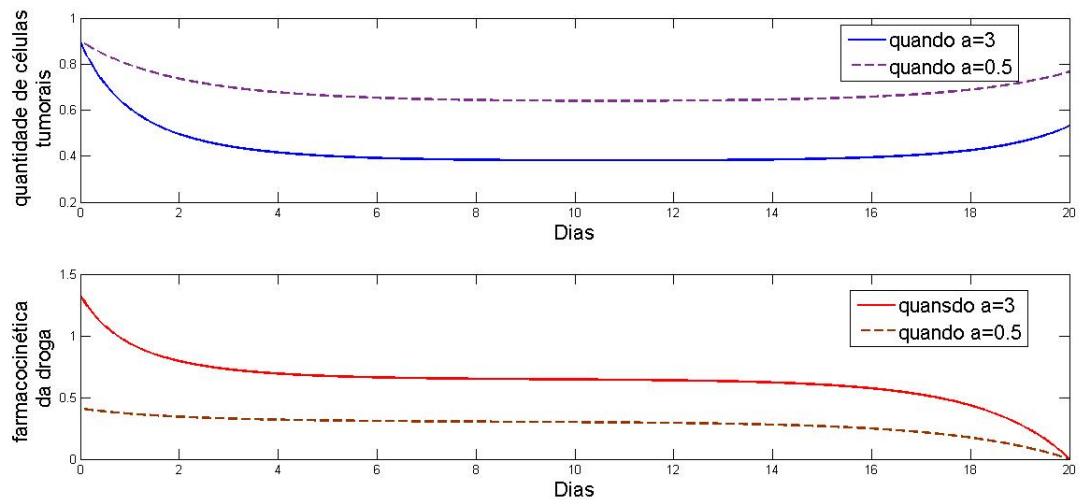


Figura 60 – Análise comparativa quando o tamanho final do tumor é menos relevante que a ação da droga. A minimização da densidade do tumor fica em segundo plano diante da minimização dos efeitos do medicamento e com isso, os efeitos retratados pelo fármaco é bem mais brando. No entanto, o objetivo maior, que é diminuir o tamanho do tumor, é afetado negativamente.

Na Figura 58, considerando  $\gamma = 0,3$ ,  $a = 3$ ,  $\delta = 0,45$ ,  $C_0 = 0,9$  e  $T = 20$ , observa-se que o tratamento ótimo, neste caso, onde o tumor inicial tem tamanho elevado,



a farmacocinética <sup>1</sup> da droga é continuamente decrescente, obtendo intervalo estável, seguindo de uma diminuição contínua até chegar ao zero.

Ainda trabalhando com o problema retratado na Figura 58, fizemos comparações quando variamos os parâmetros de valor inicial do tumor e da relevância do tamanho final do mesmo ao final da aplicação quimioterápica, reproduzido nas Figuras 59 e 60.

Se o tratamento se dá com um tumor inicial menor  $C_0 = 0,5$ , comparado ao primeiro caso  $C_0 = 0,9$ , como visto na Figura 59, observa-se que a ação de droga também diminui inicialmente, comparando ao primeiro caso, no entanto o comportamento ótimo permanece, com maior potência inicial, decrescendo até chegar ao zero. Neste primeiro comparativo, concluímos que a intensidade com que se inicia a aplicação da droga, para um controle ótimo é proporcional ao tamanho inicial do tumor, o que é coerente com a realidade.

Na Figura 60, observamos que o valor das taxas o qual estabelecemos ao tratamento com seus possíveis efeitos colaterais e ao tamanho inicial do tumor são relevantes para o controle ótimo. Note que, se considerarmos um ônus maior à densidade da droga e suas consequências, para um mesmo tamanho inicial tumoral, há uma amenizada na farmacocinética de droga e por consequência nos efeitos colaterais, no entanto, decorrente disto há menores resultados na diminuição do tumor.

A escolha destes parâmetros é variável e deve ser direcionada a cada perfil de paciente. Por outro lado, notamos que, independente desta variação o controle ótimo tem um único padrão e por isso podemos concluir que a melhor maneira de obter o melhor resultado é uma aplicação contínua, com maior intensidade inicial, seguida de uma diminuição gradual até chegar à zero de droga.

## 4.5 Modelo 2

No **Modelo 1** foi considerado a equação Log-Kill (4.6) para descrever a morte tumoral devido à quimioterapia. Como sabemos, este modelo descreve uma morte celular proporcional à massa tumoral. Neste segundo problema iremos considerar a equação Emax (4.7), onde a morte celular é proporcional à saturação da massa. Neste caso o problema de

<sup>1</sup> O conceito de farmacocinética é o percurso que a medicação realiza no corpo humano, ou no organismo que esta sendo medicado, e também toda a ação que a droga administrada sofre ao ser absorvida, transformada ou bio-transformada até o seu processo de eliminação corpórea.

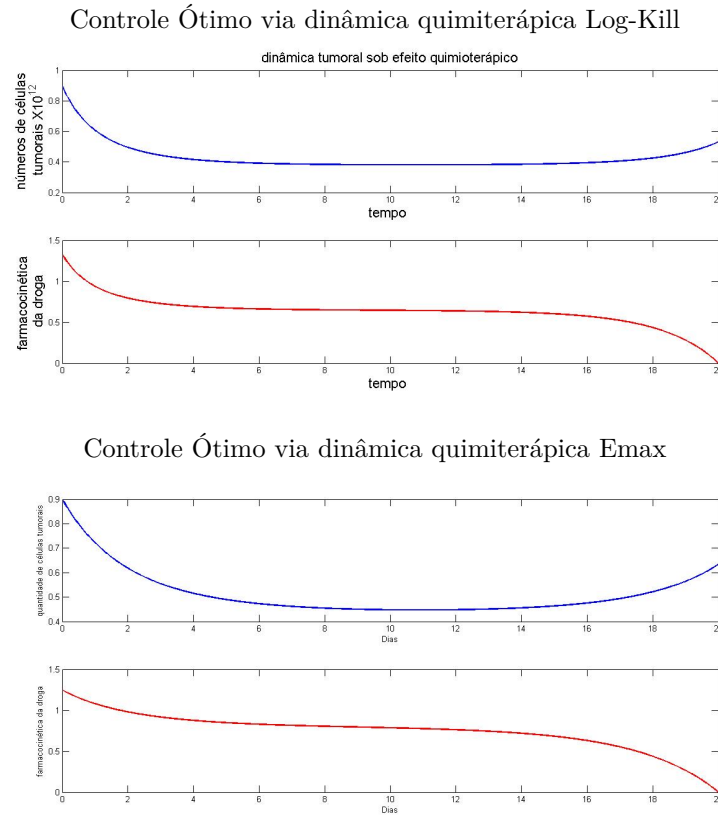
controle ótimo passa a ser:

$$\begin{cases} \min \int_0^T (aC^2 + u^2) dt \\ s.a. \quad \frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \frac{1}{C} - \frac{u\delta C}{1+C} \\ C(0) = C_0 \\ C(T) \text{ livre} \end{cases} \quad (4.43)$$

De maneira análoga ao **Modelo 1**, pelo Princípio de Pontryagin, temos que resolver:

$$\begin{cases} \lambda' = -2aC - \lambda\gamma \ln \left( \frac{1}{C} \right) + \lambda\gamma + \lambda \left( \frac{u\delta(1+C) - u\delta C}{(1+C)^2} \right) \\ C' = \gamma C \ln \left( \frac{1}{C} \right) - \frac{u\delta C}{(1+C)} \\ \lambda(T) = 0 \\ C(0) = C_0 \\ u = \frac{\lambda\delta C}{2(1+C)} \end{cases} \quad (4.44)$$

Aplicando métodos numéricos clássicos, também analisamos algumas possibilidades para os parâmetros do problema 4.43.

Figura 61 – Dinâmica quimioterápica Log-Kill  $\times$  Emax

Observou-se que, para uma mesma massa tumoral, mesmo valor para  $\delta$  e mesmo tempo, quando considerado o modelo Log-Kill a farmacocinética da droga começa maior, porém ao longo dos dias decresce mais rapidamente que no modelo Emax, no entanto ambos têm o comportamento de iniciar com um valor maior e ir reduzindo até chegar ao zero.

É importante ressaltar que, ao considerar o efeito quimioterápico do tipo Log-Kill, estamos supondo que a morte celular por efeito quimioterápico é proporcional ao tamanho do tumor, assim, para um tumor grande, perto da capacidade de suporte, ao comparar com caso em que foi optado pelo efeito quimioterápico do tipo Emax, que é proporcional a saturação da massa, a morte celular por log-Kill é maior, exigindo uma ação menor da droga, na solução ótima, como verificado na Figura 61. Desta maneira, quando consideramos a dinâmica da droga descrita pela equação de Log-Kill, o controle se dá com uma inicialização de uma ação mais intensa, comparado ao modelo que considera a equação de Emax, no entanto seu decrescimento ocorre mais rápido, enquanto que no modelo com a equação de Emax, o decaimento é mais lento, o que induz que, para este, a farmacocinética é maior ao longo dos dias, refletindo no resultado final. Note que para o modelo de Emax, a morte tumoral é maior durante a maior parte do tempo de aplicação do fármaco, porém no resultado final, o modelo com equação Log-Kill terá uma massa tumoral de 0,5320, contra 0,6333 do modelo com a equação Emax.

A escolha da equação que descreve a dinâmica da quimioterapia também é

relativa ao paciente e ao tipo de tumor que o possui. Schabel, Skipper Wilcoxe, em (SKIPPER, 1964), mostraram através de estudos *in vitro* em um tipo de leucemia, que a morte tumoral celular devido à aplicação de um fármaco quimioterápico foi proporcional à população tumoral, enquanto que Norton Simon mostraram em (NORTON; SIMON, 1977) e (NORTON; SIMON, 1986) que este modelo seria inconsistente com a leucemia linfoblástica aguda, propondo a morte tumoral celular proporcional à sua taxa de crescimento. O modelo Emax foi proposto por Holford Sheiner em (HOLFORD; SHEINER, 1981), verificando casos que algumas drogas devem ser metabolizadas por uma enzima, antes de ser ativada.

## 4.6 Controle ótimo com células resistentes

Nas seções anteriores consideramos um tratamento quimioterápico ótimo a partir da premissa de que estamos analisando a intervenção de um único fármaco para tratar um tumor sólido. Sabemos é que existem situações em que células deste tumor podem ser ou se tornar resistentes a este fármaco, o que consideraremos nesta seção para analisar o comportamento ótimo no tratamento quimioterápico.

### 4.6.1 Modelo 3

Ainda considerando o crescimento tumoral via Gompertz e  $C$  (células tumorais total) igual a soma das  $R$  (células resistentes) mais  $S$  (sensíveis à droga), temos que o efeito da droga, via Log-Kill, abordado em (4.37), passa a ser apenas em  $C - R$ , ou seja, o funcional para a estar sujeito à  $C$  e também a  $R$ . Assim, modificamos o modelo (4.37) e obtemos que o problema de controle ótimo que aborda a resistência celular ao fármaco é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \min_u J \int_0^T (aC^2 + u^2) dt \\ s.a. \quad \frac{dC}{dt} = \gamma C \ln \frac{1}{C} - \delta u(t)(C - R) \\ \quad \frac{dR}{dt} = \gamma R \ln \frac{1}{C} + \alpha \gamma (C - R) \ln \frac{1}{C} \\ C(0) = C_0 \\ R(0) = 0 \\ C(T) \text{ livre} \end{array} \right. \quad (4.45)$$

Desta maneira, analogamente ao caso sem resistência, pelas condições necessárias de otimalidade, via Princípio da Otimalidade de Pontryagin, temos:

$$H = aC^2 + u^2 + \lambda_1 \left( \gamma C \ln \frac{1}{C} - \delta u(C - R) \right) + \lambda_2 \left( \gamma R \ln \frac{1}{C} + \alpha \gamma (C - R) \ln \frac{1}{C} \right), \quad (4.46)$$

sendo:

$$\begin{cases} \lambda_1'(t) = -\frac{\delta H}{\delta C} \\ \lambda_2'(t) = -\frac{\delta H}{\delta R} \\ \frac{\delta H}{\delta u} = 0 \\ \lambda_1(T) = 1 \\ \lambda_2(T) = 0 \end{cases} . \quad (4.47)$$

Então, o problema de solução ótima é dado por:

$$\begin{cases} C'(t) = \gamma C \ln \left( \frac{1}{C} \right) - \delta u (C - R) \\ R'(t) = \gamma R \ln \left( \frac{1}{C} \right) + \alpha \gamma (C - R) \ln \left( \frac{1}{C} \right) \\ \lambda_1'(t) = -2aC - \gamma \ln \left( \frac{1}{C} \right) (\lambda_1 + \alpha \lambda_2) + \lambda_1 (\gamma + \delta u) + \lambda_2 \left( \gamma \frac{R}{C} + \alpha \gamma \right) \\ \lambda_2'(t) = \lambda_1 \delta u + \lambda_2 \gamma \ln \left( \frac{1}{C} \right) (1 - \alpha) \\ u = \frac{\lambda_1 \delta (C - R)}{2} \\ C(0) = C_0 \\ R(0) = 0 \\ \lambda_1(T) = 1 \\ \lambda_2(T) = 0 \end{cases} . \quad (4.48)$$

Aplicando métodos números clássicos, analisamos algumas possibilidades para os parâmetros do problema (4.45).

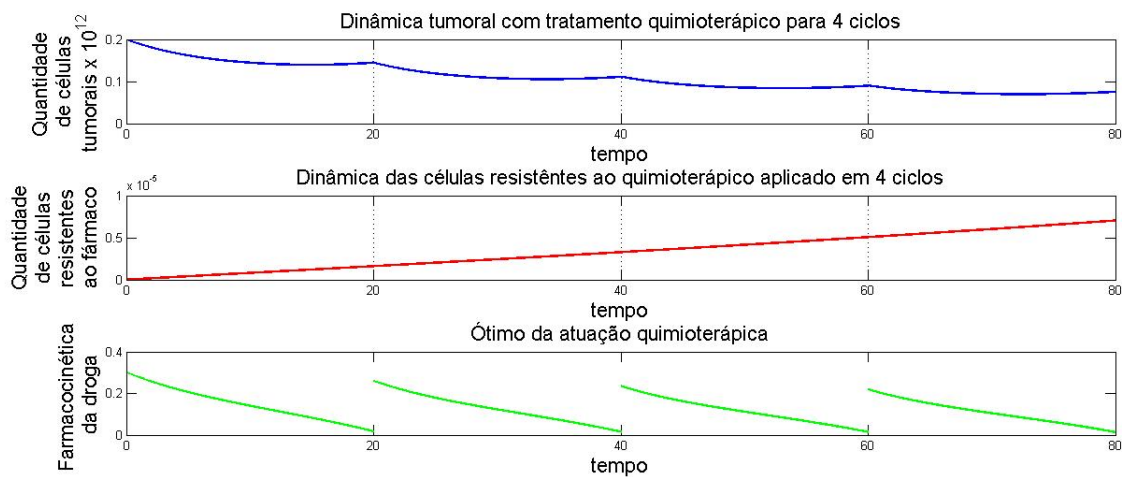


Figura 62 – Consideramos neste caso um tumor que inicialmente se encontrava com  $2 \times 10^{11}$  células tumorais ao iniciar o tratamento, cuja taxa de crescimento é de  $\gamma = 0.01$ , com frequência de mutação de células sensíveis para resistentes de  $\alpha = 0,0001$ , taxa de mortalidade, pelo efeito quimioterápico, das células sensíveis de  $\delta = 0,24\%$  e peso do tamanho tumoral no funcional de  $a = 3$ . Foi simulado 4 ciclos quimioterápicos de 20 dias cada.

Analisando a Figura 62, observamos que há um decrescimento tumoral a cada ciclo quimioterápico aplicado, mesmo havendo um crescimento exponencial das células resistentes a este fármaco. O controle ótimo nos mostra que também há um decrescimento contínuo da farmacocinética da droga a cada ciclo, o que faz sentido, uma vez que o número de células sensíveis diminui a cada período.

Tabela 7 – Quantidade de células  $\times 10^{12}$  por ciclo, obtido pelo modelo visualizado na Figura 62

Células	Valor inicial	Final do ciclo 1	Final do ciclo 2	Final do ciclo 3	Final do ciclo 4
Totais (C)	0,2	0,1446	0,1109	0,0896	0,0754
Resistentes (R)	0	0,0000007	0,000017	0,000033	0,000061

Pela Tabela 7, no primeiro ciclo, houve uma destruição de 27,7% das células tumorais, enquanto que no segundo ciclo a matança foi de 23,3%, no terceiro de 19,21% e no quarto de 15,85%. Isso se dá pois o número de células sensíveis à droga vai diminuindo a cada ciclo. Por outro lado, como já abordado anteriormente, notamos que o número das células resistentes aumenta exponencialmente, cujo limite, de acordo com (3.23) é de  $2,8 \times 10^9$ .

Numa segunda abordagem, analisamos uma situação em que o tumor se encontrava, ao iniciar o tratamento, com  $5 \times 10^{10}$  células cancerígenas, o que seria apenas 5% do valor da capacidade de suporte. Como estamos considerando a eliminação por quimioterapia do tipo log-Kill, foi-se necessário enfatizar o peso desejado do tamanho do tumor no final do tratamento, redefinindo  $a = 10$  e a conveniência de um valor maior para a ação da droga, representado por  $\delta = 0,45\%$ . Assim, a solução ótima para o tratamento, diante do quadro, com os parâmetros considerado, foi expressado na Figura 63.

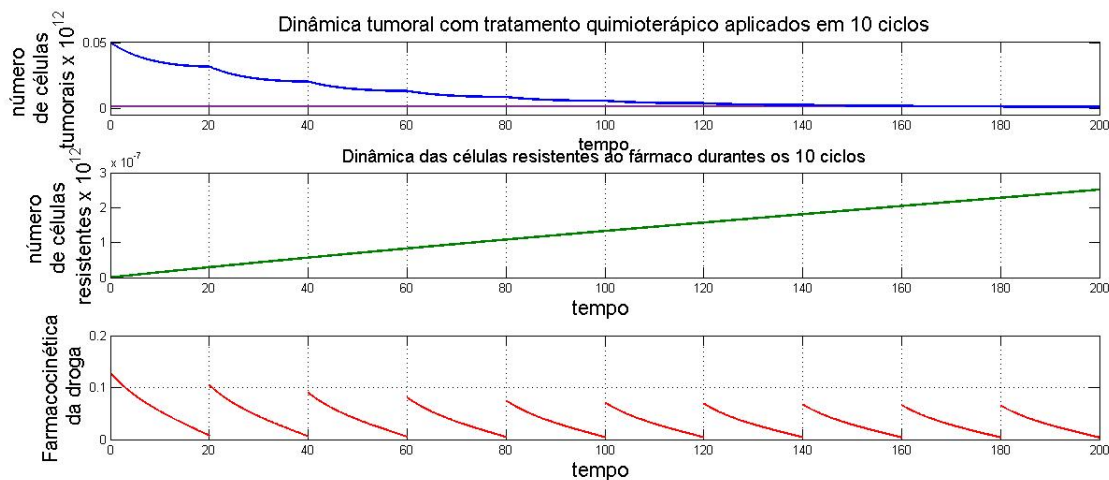


Figura 63 – Estes gráficos apresentam a proliferação celular e o controle quando consideramos o tumor, ao iniciar o tratamento, com  $5 \times 10^{10}$  células tumorais, cuja taxa de crescimento é de  $\gamma = 0,001$ , com frequência de mutação de células sensíveis para resistentes de  $\alpha = 0,0001$ , taxa de mortalidade, pelo efeito quimioterápico, das células sensíveis de  $\delta = 0,45\%$  e peso do tamanho tumoral, ao final de cada ciclo, no funcional de  $a = 10$ . Foram simulados 10 ciclos quimioterápicos de 20 dias cada.

Tabela 8 – Quantidade de células  $\times 10^{12}$  por ciclo, obtido pelo modelo visualizado na Figura 63

Células	Valor inicial	Final Ciclo 1	Final ciclo 2	Final ciclo 3	Final ciclo 4	Final ciclo 5
Totais (C)	0,05	0,0316	0,0202	0,0103	0,0084	0,0055
Resistentes (R)	0	0,00000025	0,00000045	0,00000062	0,00000075	0,00000093
Cel, Tumoral	-	Final Ciclo 6	Final Ciclo 7	Final ciclo 8	Final ciclo 9	Final ciclo 10
Totais (C)	-	0,0036	0,0024	0,0016	0,0011	0,00075
Resistentes (R)	-	0,00000108	0,00000125	0,00000144	0,00000166	0,00000193

Observamos que, enquanto no caso demonstrado na Figura 62, após o primeiro ciclo, o tumor decresceu de  $2 \times 10^{11}$  para  $1,446 \times 10^{11}$  células tumorais, ou seja, um matança de 27,7%, no caso na Figura 63, o tumor teve um decrescimento de  $5 \times 10^{10}$  para  $3,16 \times 10^{10}$  células cancerígenas, ou seja, uma eliminação de 36,8% das mesmas.

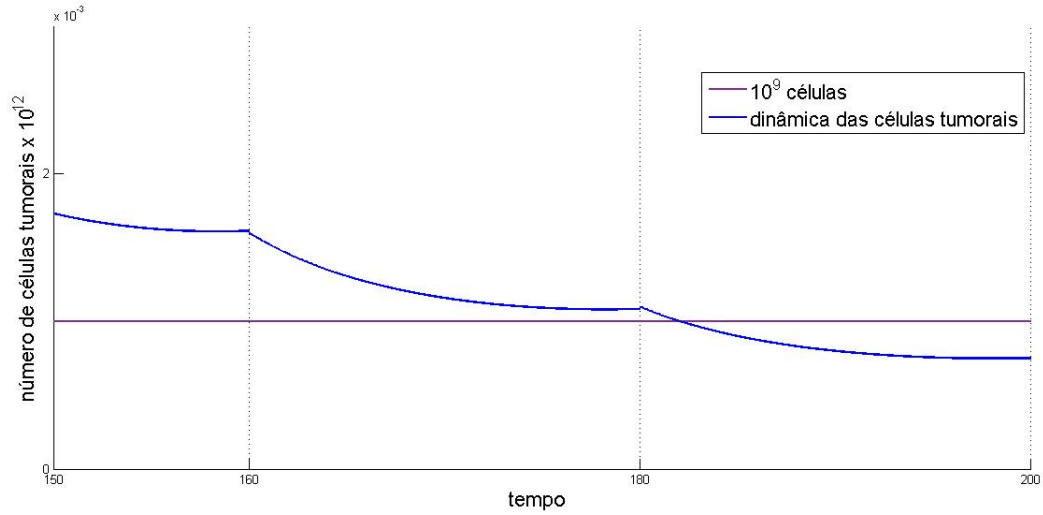


Figura 64 – Sabendo que, num tumor sólido, a visualização através de imagens só ocorre a partir de  $10^9$  células tumorais, fizemos uma aproximação da Figura 63 para que possamos verificar que, após o décimo ciclo o tumor alcançou uma quantidade tumoral inferior a este valor.

Enfatizamos que, no modelo Log-Kill, a força da droga está diretamente relacionada com o tamanho do tumor, quanto maior o número de células sensíveis, mais teremos a ação dos fármacos, o que está de acordo com a realidade. Entretanto, independente destes valores, observa-se que os comportamentos, tanto no caso retratado na Figura 62 quanto na Figura 63, são semelhantes, contínuos, decrescentes, alcançando o zero ao final de cada ciclo.

Como os ajustes feitos nos parâmetros, nota-se nas Figuras 63 e 64 que, nesta segunda abordagem, obtivemos o ótimo quimioterápico que nos deu o ótimo resultado final para a massa tumoral, uma vez que esta obteve valor final  $7,5 \times 10^8$  de células tumorais, não mais visível ao olho humano, levando ao protocolo de inexistência "visível" da doença, encerrando assim o tratamento.

## 4.7 Simulações do modelo

Analisamos nesta sessão algumas incertezas dos parâmetros considerados. Inicialmente, fixamos a condição inicial de células cancerígenas  $C(0)$  e variamos a condição



inicial de células resistentes ao fármaco  $R(0)$ . Verifique que, pela Figura 65, o comportamento da morte tumoral são semelhantes, sendo inversamente proporcional à quantidade de células resistentes presentes na massa tumoral, quanto mais resistentes, menos mortes.

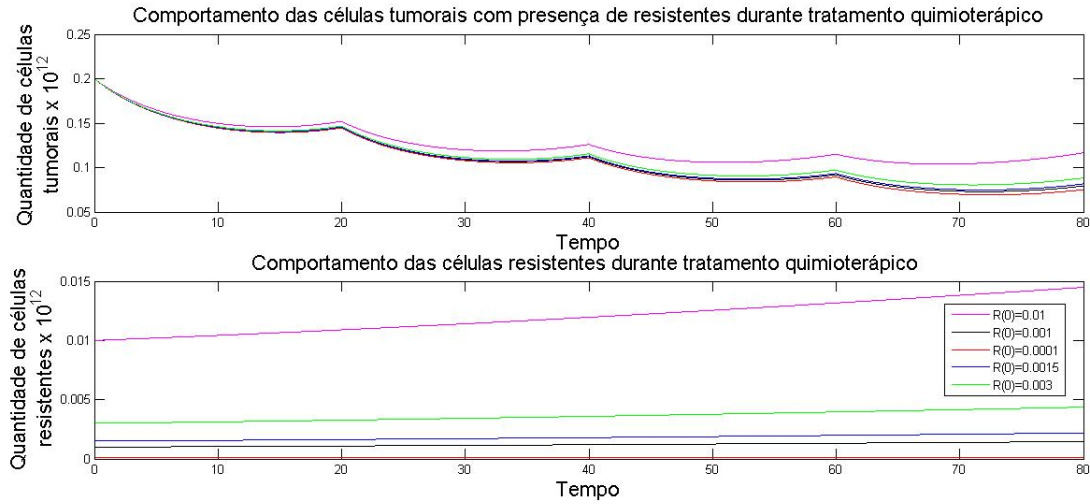


Figura 65 – Consideramos a quantidade inicial de células tumorais iguais para as cinco condições iniciais de células resistentes. Nota-se que o número de resistentes influencia no decrescimento do tumor, uma vez que, quanto maior o número de resistentes, menor será o número de células tumorais que morrerão devido à quimioterapia.

Podemos observar ainda que, quanto maior o número de células resistentes, menor vai ficando a possibilidade de morte celular através da quimioterapia. Se considerarmos que a matança ocorre apenas com a administração do fármaco, ocorrerá o momento em que a taxa de reprodução das células resistentes serão maior que a taxa de mortalidade das não resistentes e a massa tumoral voltará a crescer, mesmo com a continuidade da aplicação quimioterápica, como pode ser visto na Figura 66 e Tabela 9, a menos que este resultado ultrapasse o limiar noético.

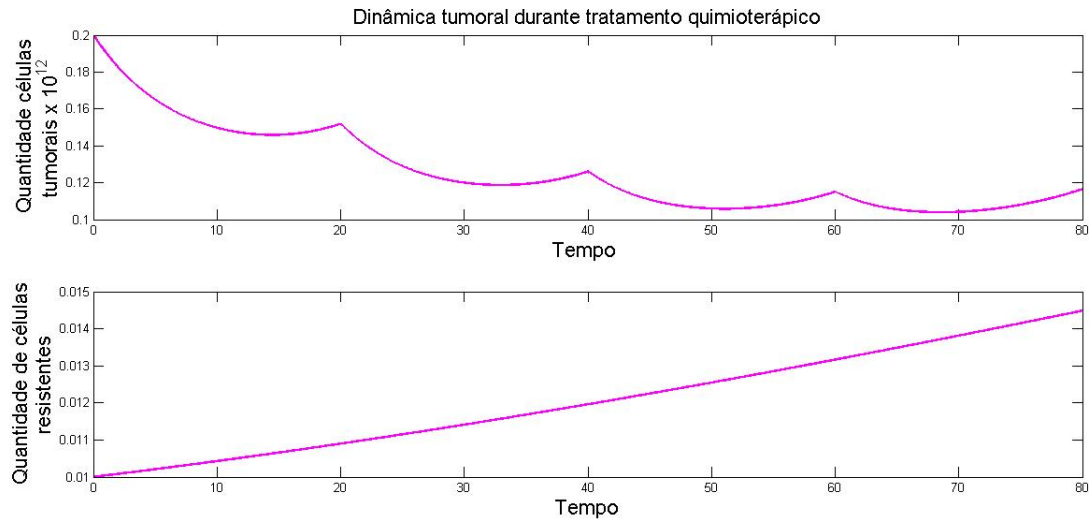


Figura 66 – Caso em que o tumor apresenta número inicial celular de  $C(0) = 0,2 \times 10^{12}$ , número inicial de resistentes  $0,01 \times 10^{12}$ , taxa de crescimento  $\gamma = 0,01$ , com frequência de mutação de células sensíveis para resistentes de  $\alpha = 0,0001$ , taxa de mortalidade, pelo efeito quimioterápico,  $\delta = 0,24\%$  e peso do tamanho tumoral no funcional de  $a = 3$ .

Tabela 9 – Quantidade celular  $\times 10^{12}$

Tempo	Células tumorais totais	Células resistentes
0	0,2	0,01
20	0,1520	0,0145
40	0,1261	0,0220
60	0,1151	0,0342
80	0,1166	0,0534

Observe que no dia 80, o número de células resistentes é mais que a metade de células cancerígenas totais e diante das taxas fixadas, o número de células que morrem será menor do que os de células que viram resistentes somadas às resistentes que se reproduzem.

Neste contexto, voltamos a questionar a eficácia do tratamento quimioterápico, quando considerado apenas sua interferência na eliminação das células tumorais. O ciêncista tem comprovado cada vez mais o "poder" que o próprio corpo tem em destruir tais células, mesmo que essas sejam resistentes à quimioterapia. Neste momento do tratamento, a eficiência da quimioterapia já não é a esperada (diminuir a massa tumoral), então é esperado que seja reavaliado a intervenção cirúrgica ou que a quantidade celular cancerígena tenha atingido o limiar noético, proporcionando assim a possibilidade de intervenção das células combatentes na destruição destas resistentes ao fármaco.

No entanto, se fixarmos o número de resistentes à uma condição inicial  $R(0) = 0$ ,

variando o valor inicial de células tumorais totais  $C(0)$ , notamos que no decrescimento tumoral há um comportamento inicial enganoso, dado pelo fato de que um tumor com maior número de células cancerígenas, sem presença de resistentes, após a taxa de eliminação devido ao fármaco deve permanecer com um número maior de células do que um outro tumor, com menor número inicial e mesma taxa de eliminação, no mesmo período. Entretanto, quando inserimos a presença de células resistentes, devemos considerar a taxa de mutação de não resistentes para resistentes e o crescimento gompertziano das mesmas, o que nos leva a ter uma inversão de comportamento, como podemos ver na Figura 72 e Figura 68.

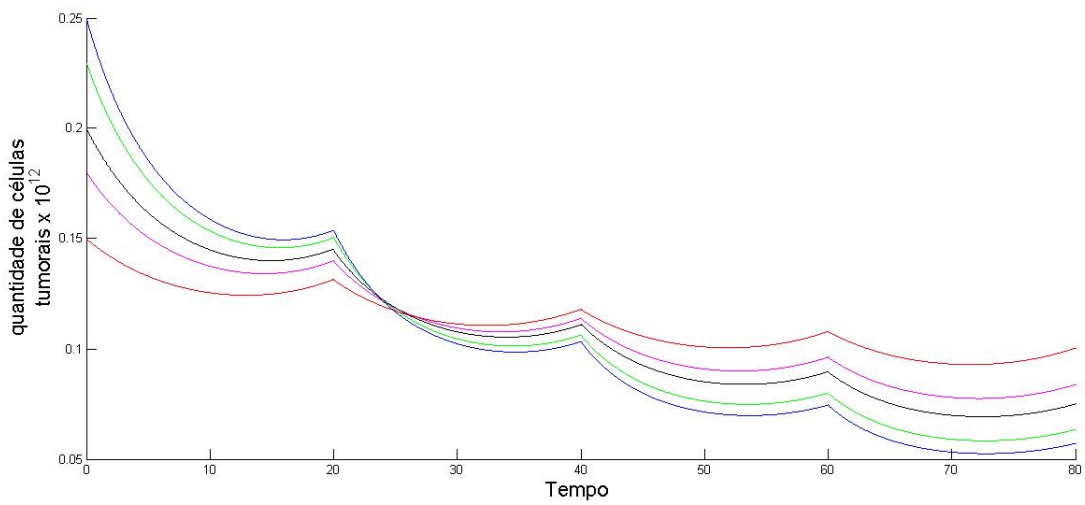


Figura 67 – Para uma mesma quantidade inicial de células resistentes  $R(0) = 0$ , consideramos cinco condições iniciais para a massa tumoral:  $C_1(0) = 0,15$ ,  $C_2(0) = 0,18$ ,  $C_3(0) = 0,2$ ,  $C_4(0) = 0,23$  e  $C_5(0) = 0,25$ . Note que, à medida que vai surgindo células resistentes na massa, ocorre, entre os dias 20 e 25 uma inversão de comportamento do decrescimento tumoral quando analisado sua proporcionalidade com o tamanho da massa inicial.

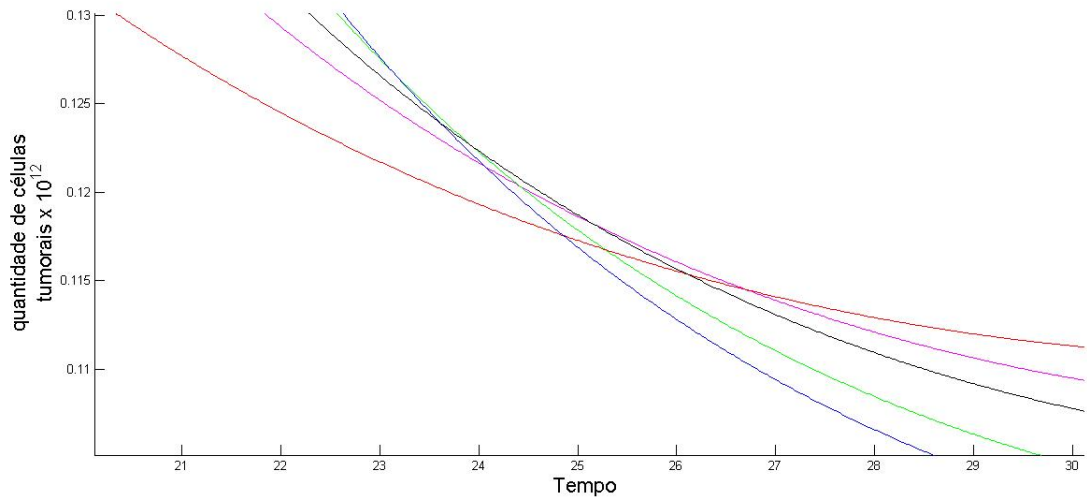


Figura 68 – "Zoom" para visualização da inversão decrescimento tumoral  $\times$  proporcionalidade de células resistentes.

## 4.8 Controle ótimo com número inicial de células tumorais total e resistentes fuzzy

No estudo feito até então, consideramos o sistema 4.48 para modelar a dinâmica tumoral com controle ótimo no tratamento quimioterápico, onde as condições iniciais, tanto do número de células cancerígenas totais, quanto de células cancerígenas resistentes ao farmaco são fixas. A modelagem por equações diferenciais determinísticas pode não ser a ideal uma vez que os valores celulares não são precisos. É conveniente trabalhar com a imprecisão destes valores, introduzindo números fuzzy para estas condições iniciais.

Desta maneira passaremos a analisar o sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} C'(t) = \gamma C \ln \left( \frac{1}{C} \right) - \delta u (C - R), \quad C(0) = \hat{C}_0 \text{ in } \mathfrak{S}(R) \\ R'(t) = \gamma R \ln \left( \frac{1}{C} \right) + \alpha \gamma (C - R) \ln \left( \frac{1}{C} \right), \quad R(0) = \hat{R}_0 \in \mathfrak{S}(R) \\ \lambda_1'(t) = -2\alpha C - \gamma \ln \left( \frac{1}{C} \right) (\lambda_1 + \alpha \lambda_2) + \lambda_1 (\gamma + \delta u) + \lambda_2 \left( \gamma \frac{R}{C} + \alpha \gamma \right) \\ \lambda_2'(t) = \lambda_1 \delta u + \lambda_2 \gamma \ln \left( \frac{1}{C} \right) (1 - \alpha) \\ u = \frac{\lambda_1 \delta (C - R)}{2} \\ \lambda_1(T) = 1 \\ \lambda_2(T) = 0 \end{array} \right. \quad (4.49)$$

Já abordamos casos pontuais, verificando que, a dinâmica tumoral depende diretamente do tamanho inicial do tumor no tratamento e do número de células resistentes. Espera-se que num tumor maior com um número menor de resistentes, o decrescimento como resposta ao tratamento seja mais acelerado que se para o mesmo tumor tivéssemos um número maior de resistentes. No entanto, se considerarmos dois tumores com tamanhos distintos e o mesmo número celular de resistentes, apesar de inicialmente o decrescimento do tumor maior ser mais acelerado, considerando a mesma taxa de mortalidade diante o quimioterápico, espera-se que em um momento este tumor possua maior número de resistentes e desacelere o decrescimento perante a quimioterapia, invertendo a dinâmica inicial do decrescimento tumoral.

Numa simulação numérica, considerando o  $\text{supp}\hat{C}_0 = [0, 15 \times 10^{12} \ 0, 25 \times 10^{12}]$  e  $\text{supp}\hat{R}_0 = [0, 001 \times 10^{12} \ 0, 002 \times 10^{12}]$ ,  $\gamma = 0,01$ ,  $\alpha = 0,0001$ ,  $a = 3$  e  $\delta = 0,15$ , obtemos:

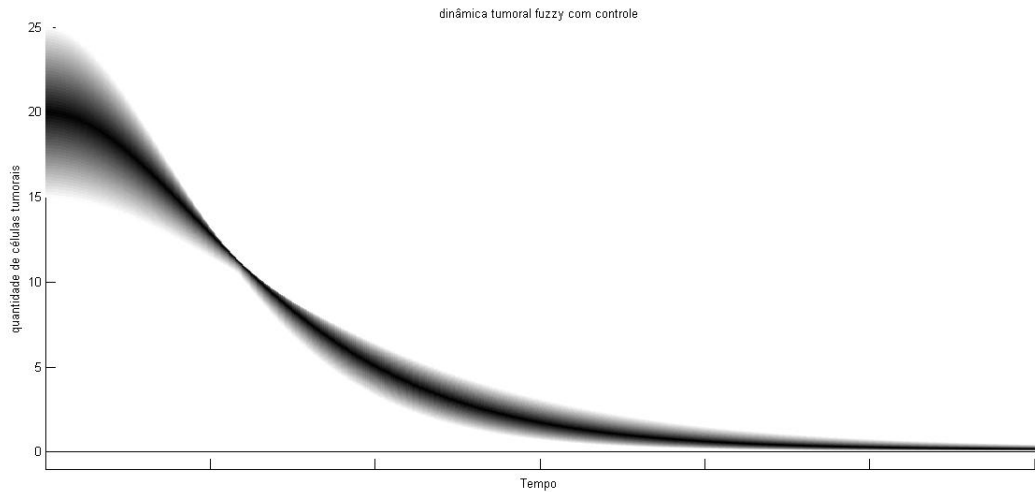


Figura 69 – Projeções das soluções de C, quando  $\hat{C}_0 = (0, 15 \times 10^{12}, 20 \times 10^{12}, 25 \times 10^{12})$  e  $\hat{R}_0 = (0, 001 \times 10^{12}, 0,0015 \times 10^{12}, 0,002 \times 10^{12})$ .

Podemos observar que ao longo do tratamento, o número celular tumoral decai enquanto há células não resistentes ao fármaco, no entanto, quando restarem apenas células resistentes a proliferação celular permanecerá constante uma vez que a quimioterapia não age sobre as mesmas e o objetivo de cura não será alcançado apenas com a intervenção quimioterápica.

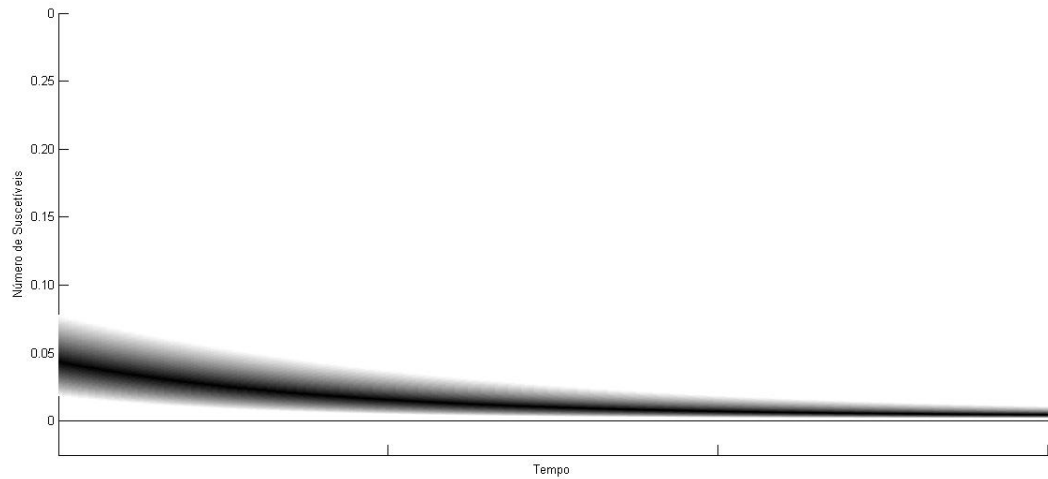


Figura 70 – Ampliação das projeções de  $C$  com o intuito de verificar a estabilidade tumoral diante de uma resistência quimioterápica.

Nesta simulação as células tumorais se estabilizam com  $\hat{C}_f = (1,05 \times 10^9 \ 1,528 \times 10^9 \ 2,305 \times 10^9)$ , desta maneira sendo necessário a troca do fármaco e continuidade do tratamento.

Numa segunda simulação, permanecemos com o número fuzzy  $\hat{C}_0 = (0,15 \times 10^{12} \ 0,20 \times 10^{12} \ 0,25 \times 10^{12})$ , diminuindo o valor inicial de resistentes para  $\hat{R}_0 = (0,0005 \times 10^{12} \ 0,0008 \times 10^{12} \ 0,0011 \times 10^{12})$ . Desta maneira obtemos:

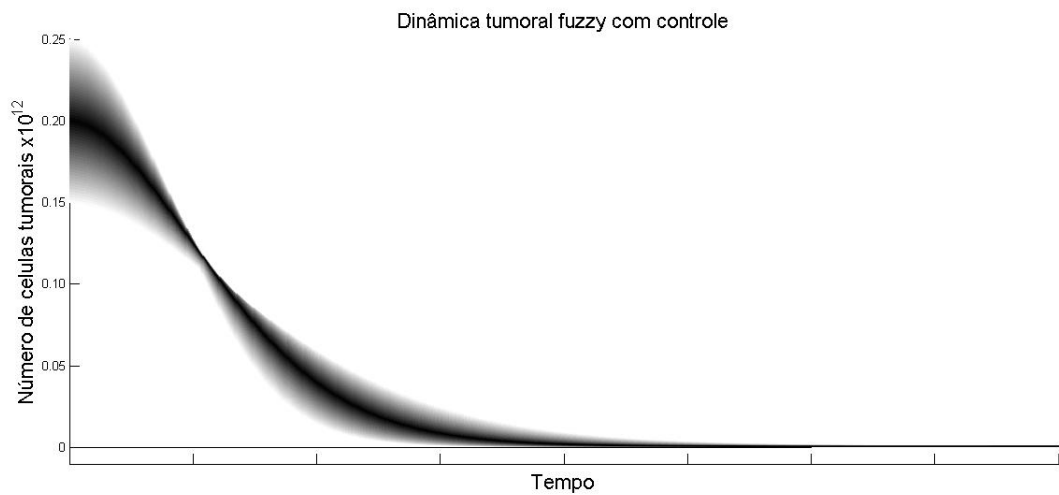


Figura 71 – Projeções das soluções de  $C$ , quando  $\hat{C}_0 = (0,15 \times 10^{12} \ 0,20 \times 10^{12} \ 0,25 \times 10^{12})$  e  $\hat{R}_0 = (0,0005 \times 10^{12} \ 0,0008 \times 10^{12} \ 0,0011 \times 10^{12})$ .

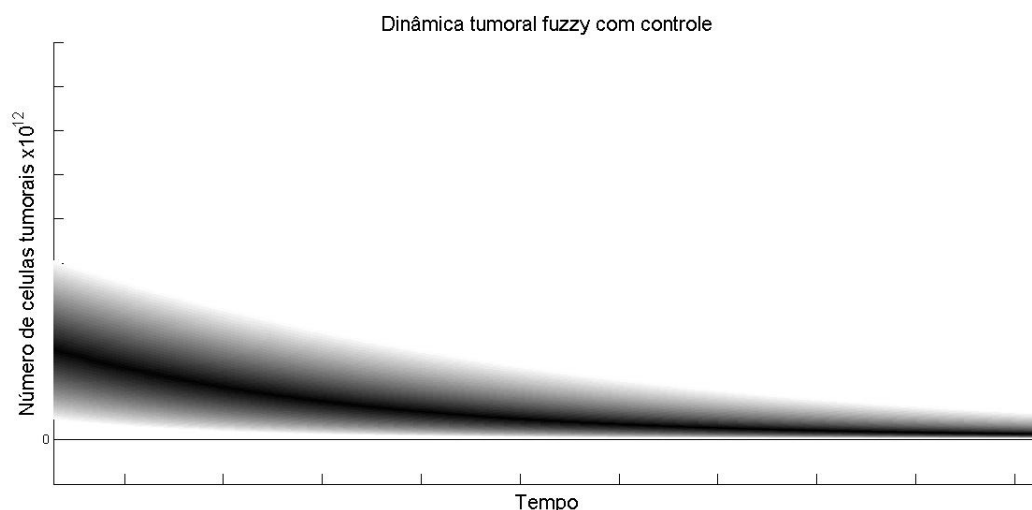


Figura 72 – Ampliação das projeções de  $C$  com o intuito de verificar a estabilidade tumoral diante de uma resistência quimioterápica.

No entanto, observe que para esta segunda simulação, o fato de termos menos células resistentes no início do tratamento nos permitiu alcançar um número inferior ao visível ao olho humano, podendo causar um "falso" diagnóstico de cura, finalizando o tratamento.

Notemos que diante de todos os processos estudados, com apenas intervenção quimioterápica, em tratamento adjuvante ou neoadjuvante, com a presença ou não de células resistentes concluímos que, para os atuais métodos de avaliação e acompanhamento, é possível ter um diagnóstico errôneo, finalizando o tratamento sem ter eliminado por completo suas células tumorais. Novamente ratificamos a importância da medicina integrativa que atua estimulando as células combatentes a atuar neste momento e se abaixo do limiar noético, obter a eliminação por completo destas células cancerígenas e assim alcançar a cura.

## Referências

- AROESTY, J.; LINCOLN, T.; SHAPIRO, N.; BOCCIA, G. Tumor growth and chemotherapy: Mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 17, n. 3-4, p. 243–300, 1973.
- BAJZER, Z.; MARUŠIĆ, M.; VUK-PAVLOVIĆ, S. Conceptual frameworks for mathematical modeling of tumor growth dynamics. *Mathematical and computer modelling*, Elsevier, v. 23, n. 6, p. 31–46, 1996.
- BARROS, L. C. d. et al. Sobre sistemas dinâmicos fuzzy: Teoria e aplicações. 1997.
- BASSANEZI, R.; CECCONELLO, M.; SILVA, J. Sistemas dinâmicos fuzzy: modelagens alternativas para sistemas biológicos. *ColeNotas em Matemática Aplicada, SBMAC*, volume=50, year=2010.
- BASSANEZI, R.; LEITE, M.; RETTORI, O. Um estudo evolutivo de tumores sólidos. *Biomatemática IV*, v. 4, p. 1–7, 1994.
- BONADONNA, G. Karnofsky memorial lecture. conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 7, n. 10, p. 1380–1397, 1989.
- BORGES-OSÓRIO, M.; ROBINSON, W. Genética humana. artmed. *Porto Alegre*, 2001.
- BYRNE, H. M. Modelling avascular tumour growth. In: *Cancer modelling and simulation*. [S.l.]: CRC Press, 2003.
- CECCONELLO, M. d. S. et al. Sistemas dinamicos em espaços metricos fuzzy: aplicações em biomatemática. 2010.
- DENG, G. E.; FRENKEL, M.; COHEN, L.; CASSILETH, B. R.; ABRAMS, D. I.; CAPODICE, J. L.; COURNEYA, K. S.; DRYDEN, T.; HANSER, S.; KUMAR, N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, v. 7, n. 3, 2009.
- DORR, R.; TRINCA, C.; GRIFFITH, K.; DOMBROWSKY, P.; SALMON, S. Limitations of a portable infusion pump in ambulatory patients receiving continuous infusions of anticancer drugs. *Cancer treatment reports*, v. 63, n. 2, p. 211–213, 1979.
- FAIRMAN, C.; FOCHT, B.; LUCAS, A.; LUSTBERG, M. Effects of exercise interventions during different treatments in breast cancer. *The Journal of community and supportive oncology*, v. 14, n. 5, p. 200–209, 2016.
- GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, JSTOR, v. 115, p. 513–583, 1825.
- HOLFORD, N.; SHEINER, L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo. *Critical reviews in bioengineering*, v. 5, n. 4, p. 273–322, 1981.



- JACQUILLAT, C.; WEIL, M.; BAILLET, F.; BOREL, C.; AUCLERC, G.; MAUBLANC, M. D.; HOUSSET, M.; FORGET, G.; THILL, L.; SOUBRANE, C. et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*, Wiley Online Library, v. 66, n. 1, p. 119–129, 1990.
- KERBEL, R. S. Tumor angiogenesis. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 358, n. 19, p. 2039–2049, 2008.
- LAB Alvaro. 2018.
- LEAVER, H.; SCHOU, A.; RIZZO, M.; PROWSE, C. Calcium-sensitive mitochondrial membrane potential in human platelets and intrinsic signals of cell death. *Platelets*, Taylor & Francis, v. 17, n. 6, p. 368–377, 2006.
- LONGLEY, D.; JOHNSTON, P. Molecular mechanisms of drug resistance. *The Journal of pathology*, Wiley Online Library, v. 205, n. 2, p. 275–292, 2005.
- LOPES, R. J. Dois terços das mutações que causam câncer ocorrem por 'falta de sorte'. *Folha Uol*, 23/03/2017.
- MACCHETTI, A. H.; MARANA, H. R.; CAVALLINI, M. E. Conceitos de cinética tumoral aplicados à quimioterapia para o câncer de mama. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, v. 40, n. 2, p. 213–222, 2007.
- MICHELSON, S.; GLICKSMAN, A.; LEITH, J. Growth in solid heterogeneous human colon adenocarcinomas: comparison of simple logistical models. *Cell Proliferation*, Wiley Online Library, v. 20, n. 3, p. 343–355, 1987.
- MINCHOM, A.; PUNWANI, R.; FILSHIE, J.; BHOSLE, J.; NIMAKO, K.; MYERSON, J.; GUNAPALA, R.; POPAT, S.; O'BRIEN, M. A randomised study comparing the effectiveness of acupuncture or morphine versus the combination for the relief of dyspnoea in patients with advanced non-small cell lung cancer and mesothelioma. *European Journal of Cancer*, Elsevier, v. 61, p. 102–110, 2016.
- MIZUKOSHI, M. T. et al. Estabilidade de sistemas dinâmicos fuzzy. 2004.
- NORTON, L.; SIMON, R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer treatment reports*, v. 61, n. 7, p. 1307, 1977.
- \_\_\_\_\_. The norton-simon hypothesis revisited. *Cancer treatment reports*, v. 70, n. 1, p. 163, 1986.
- ORDINARY differential equations. p. 8–23, 1964.
- PANETTA, J. C.; FISTER, K. R. Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, SIAM, v. 63, n. 6, p. 1954–1971, 2003.
- PERLOFF, M.; LESNICK, G.; KORZUN, A.; CHU, F.; HOLLAND, J.; THIRLWELL, M.; ELLISON, R.; CAREY, R.; LEONE, L.; WEINBERG, V. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage iii breast carcinoma: a cancer and leukemia group b study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 6, n. 2, p. 261–269, 1988.

- ROBINSON, C. R. Dynamical systems: stability, symbolic dynamics, and chaos. CRC press, 1999.
- ROSENBAUM, M. S.; VELDE, J. The effects of yoga, massage, and reiki on patient well-being at a cancer resource center. *Clinical journal of oncology nursing*, v. 20, n. 3, p. E77–81, 2016.
- SCHABEL, F. M. Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer*, Wiley Online Library, v. 35, n. 1, p. 15–24, 1975.
- SCHLITZ, M.; TAYLOR, E.; LEWIS, N. Toward a noetic model of medicine. *Noetic Sciences Review*, v. 47, n. 47, p. 45–52, 1998.
- SHINZATO, J. Y. et al. Efeito da quimioterapia primaria no carcinomade mama com diametro entre 21 e 50mm: avaliação clinica, mamografica e anatomopatologica. Campinas, SP, 1995.
- SIMPSON-HERREN, L.; LLOYD, H. H. Kinetic parameters and growth curves for experimental tumor systems. *Cancer chemotherapy reports*, v. 54, n. 3, p. 143, 1970.
- SINGH, A.; SETTLEMAN, J. Emt, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*, Nature Publishing Group, v. 29, n. 34, p. 4741–4751, 2010.
- SKIPPER, H. E. Experimental evaluation of potential anticancer agents. xiii. on the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep*, v. 35, p. 1–111, 1964.
- SPIEGEL, D.; KRAEMER, H.; BLOOM, J.; GOTTHEIL, E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *The Lancet*, Elsevier, v. 334, n. 8668, p. 888–891, 1989.
- SPRATT, J. S.; MEYER, J. S.; SPRATT, J. A. Rates of growth of human neoplasms: Part ii. *Journal of surgical oncology*, Wiley Online Library, v. 61, n. 1, p. 68–83, 1996.
- SUN, Y.; CAMPISI, J.; HIGANO, C.; BEER, T. M.; PORTER, P.; COLEMAN, I.; TRUE, L.; NELSON, P. S. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through wnt16b. *Nature medicine*, Nature Publishing Group, v. 18, n. 9, p. 1359, 2012.
- SWAN, G. W.; VINCENT, T. L. Optimal control analysis in the chemotherapy of igg multiple myeloma. *Bulletin of mathematical biology*, Elsevier, v. 39, n. 3, p. 317–337, 1977.
- VAIDYA, V. G.; ALEXANDRO, F. J. Evaluation of some mathematical models for tumor growth. *International journal of bio-medical computing*, Elsevier, v. 13, n. 1, p. 19–35, 1982.
- VALENT, P.; BONNET, D.; MARIA, R. D.; LAPIDOT, T.; COPLAND, M.; MELO, J. V.; CHOMIENNE, C.; ISHIKAWA, F.; SCHURINGA, J. J.; STASSI, G. et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nature Reviews Cancer*, Nature Publishing Group, v. 12, n. 11, p. 767–775, 2012.
- VENDITE, L. L. et al. Modelagem matematica para o crescimento tumoral e o problema da resistencia celular aos farmacos anti-blasticos. [sn], 1988.

WANG, M.-H.; KOT, M. Speeds of invasion in a model with strong or weak allee effects. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 171, n. 1, p. 83–97, 2001.

ZAFFIRI, L.; GARDNER, J.; TOLEDO-PEREYRA, L. H. History of antibiotics. from salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, Taylor & Francis, v. 25, n. 2, p. 67–77, 2012.